



Rekomendasi Perhimpunan Reumatologi Indonesia  
**Diagnosis dan Pengelolaan  
Lupus Eritematosus Sistemik**



Perhimpunan Reumatologi Indonesia  
2019



Rekomendasi Perhimpunan Reumatologi Indonesia

# **Diagnosis dan Pengelolaan Lupus Eritematosus Sistemik**

Perhimpunan Reumatologi Indonesia  
2019

Rekomendasi Perhimpunan Reumatologi Indonesia  
**Diagnosis dan Pengelolaan**  
**Lupus Eritematosus Sistemik**

Edisi Revisi dari Diagnosis dan Pengelolaan Lupus Eritematosus Sistemik 2011

xiv + 113 halaman

**Hak Cipta Dilindungi Undang-undang:**

Dilarang memperbanyak, mencetak dan menerbitkan sebagian atau seluruh isi buku ini dengan cara dan bentuk apapun tanpa seizin penulis dan penerbit

**Diterbitkan oleh:**

Perhimpunan Reumatologi Indonesia

## **TIM PENYUSUN**

### **Ketua tim penyusun:**

dr. Sumariyono, SpPD-KR, MPH, FINASIM

### **Anggota:**

Prof. Dr. dr. Handono Kalim, SpPD-KR, FINASIM  
dr. Bambang Setyohadi, SpPD-KR, FINASIM  
Dr. dr. Rudy Hidayat, SpPD-KR, FINASIM  
Dr. dr. Najirman, SpPD-KR, FINASIM  
dr. Laniyati Hamijoyo, SpPD-KR, M.Kes, FINASIM  
dr. Linda Kurniaty Wijaya, SpPD-KR, FINASIM  
dr. Andri Reza Rahmadi, SpPD-KR, M.Kes, FINASIM  
Dr. dr. Cesarius Singgih Wahono, SpPD-KR  
dr. Lita Diah Rahmawati, SpPD-KR, FINASIM  
Dr. dr. Arief Nurudhin, SpPD-KR, FINASIM  
dr. RM. Suryo Anggoro Kusumo Wibowo, SpPD-KR  
dr. Anna Ariane, SpPD-KR

## TIM KONTRIBUTOR

- Dr. dr. Tubagus Djumhana Atmakusuma, SpPD-KHOM  
(Perhimpunan Hematologi dan Onkologi Medik Penyakit Dalam Indonesia)
- Dr. dr. Aida Lydia, SpPD-KGH  
(Perhimpunan Nefrologi Indonesia)
- Dr. dr. Atma Gunawan, SpPD-KGH  
(Perhimpunan Nefrologi Indonesia)
- Dr. dr. Evi Yuniastuti, SpPD-KAI  
(Perhimpunan Alergi Imunologi Indonesia)
- Dr. dr. Alvina Widhani, SpPD-KAI  
(Perhimpunan Alergi Imunologi Indonesia)
- dr. Ananda Wibawa Ginting, SpPD  
(Perhimpunan Respirologi Indonesia)
- dr. I Wayan Hero, SpPD  
(Perhimpunan Respirologi Indonesia)
- Prof. Dr. dr. Kusworini Handono, M.Kes, SpPK  
(Perhimpunan Dokter Spesialis Patologi Klinik Indonesia)
- dr. Sri Awalia, SpKK(K)  
(Perhimpunan Dokter Spesialis Kulit dan Kelamin Indonesia)
- dr. Dianiati K.S., SpP(K)  
(Perhimpunan Dokter Paru Indonesia)
- Prof. Dr. dr. Ratna Sitompul, SpM(K)  
(Perhimpunan Dokter Spesialis Mata Indonesia)
- dr. Rina La Distia Nora, PhD, SpM(K)  
(Perhimpunan Dokter Spesialis Mata Indonesia)
- dr. Med. Damar Prasmusinto, SpOG(K)  
(Perkumpulan Obstetri dan Ginekologi Indonesia)
- dr. Dina Muktiarti, SpA(K)  
(Ikatan Dokter Anak Indonesia)

## **UCAPAN TERIMA KASIH**

dr. Rakhmah Sari Indah Cahyani  
dr. Zatuilla Zahra Meutia



## KATA PENGANTAR

Salam Sejahtera,

Lupus Eritematosus Sistemik (LES) atau yang sering dikenal sebagai penyakit dengan seribu wajah, merupakan salah satu penyakit reumatik autoimun yang memerlukan perhatian khusus mulai dari mengenali tampilan klinis sampai dengan pengelolaannya. Perjalanan penyakit LES sangat dinamis, sehingga sering menyulitkan penegakan diagnosis ketika dokter dihadapkan pada tampilan gejala atau keluhan yang tidak lengkap. Pengenalan dini terhadap kemungkinan seseorang terkena LES sangatlah penting, sehingga dapat segera ditegakkan diagnosis dan diberikan tatalaksana yang adekuat.

Keberagaman manifestasi LES sering tidak disadari oleh profesional medis yang menghadapi pasien tersebut. Tidak jarang pasien didiagnosis berdasarkan manifestasi klinis yang dominan terlihat seperti artritis, anemia, glomerulonefritis, dermatitis dan sebagainya selama berminggu-minggu, berbulan-bulan, bahkan bertahun-tahun. Keterlambatan penegakan diagnosis akan berpengaruh terhadap tingkat keberhasilan pengobatan dan kesintasan pasien LES. Pengelolaan LES yang tepat dan paripurna akan menghasilkan luaran yang baik, mencegah terjadinya berbagai penyulit dan dapat meningkatkan kesintasan orang dengan lupus (ODAPUS), mencegah pemakaian obat yang tidak diperlukan, dan mengurangi biaya pengobatan serta pemanfaatan fasilitas kesehatan.

Para ahli yang tergabung dalam Perhimpunan Reumatologi Indonesia (IRA) menyadari perlunya panduan diagnosis dan tatalaksana LES di Indonesia yang mampu laksana dengan mempertimbangkan ketersediaan fasilitas dan sarana diagnostik serta ketersediaan obat dan pilihan tatalaksana lainnya. Rekomendasi Diagnosis dan Pengelolaan Lupus Eritematosus Sistemik, sebelumnya telah dibuat pada tahun 2011 oleh IRA. Mengingat banyaknya perkembangan baru dalam diagnosis dan tatalaksana LES ini, maka perlu dilakukan revisi terhadap rekomendasi yang telah diterbitkan sebelumnya. Rekomendasi ini disusun oleh para ahli dari Perhimpunan Reumatologi Indonesia dan dukungan beberapa ahli dari Perhimpunan Dokter Seminat dan Perhimpunan Dokter Spesialis yang terkait yaitu Perhimpunan Nefrologi Indonesia, Perhimpunan Alergi Imunologi Indonesia, Perhimpunan Hematologi dan Onkologi Medik Penyakit Dalam Indonesia, Perhimpunan Respirologi Indonesia, Perhimpunan Dokter Paru Indonesia, Perhimpunan Dokter Spesialis Mata Indonesia, Perhimpunan Dokter Spesialis Kulit dan Kelamin Indonesia, Perhimpunan Obstetri dan Ginekologi Indonesia, Perhimpunan Dokter Spesialis Patologi Klinik Indonesia, dan Ikatan Dokter Anak Indonesia.



Pada rekomendasi ini disampaikan peran yang dapat dilakukan oleh dokter umum, dokter spesialis penyakit dalam, dokter spesialis penyakit dalam subspecialis reumatologi dan dokter spesialis/subspecialis lain yang terkait di tanah air. Rekomendasi ini juga menyiapkan sistem rujukan yang dapat diterapkan mulai dari perifer hingga rumah sakit rujukan nasional.

Rekomendasi ini telah mendapat dukungan dari Perhimpunan Dokter Spesialis Penyakit Dalam Indonesia (PAPDI) dan akan disampaikan kepada kementerian kesehatan sebagai dasar penyusunan Pedoman Nasional Pelayanan Kedokteran (PNKP) pada tahun mendatang.

Salam,  
Tim Penyusun

## KATA SAMBUTAN

Assalamu'alaikum Wr Wb

Salam sejahtera untuk kita semua

Dari beberapa penyakit yang memerlukan penanganan terintegrasi dari berbagai bidang keilmuan, Lupus Eritematosus Sistemik (LES) merupakan salah satu penyakit kompleks yang dapat melibatkan berbagai organ. Kasus LES merupakan salah satu contoh kasus yang memerlukan penanganan yang komprehensif. Pasien LES memerlukan pengelolaan mulai dari diagnosis sampai dengan penatalaksanaan berbagai komplikasinya secara terintegrasi. Peran spesialis penyakit dalam beserta subspecialisasi terkait di bidang penyakit dalam sangat diperlukan dalam penanganan pasien LES tersebut. Tujuan utama dari penatalaksanaan menyeluruh ini agar seorang pasien LES mendapatkan penanganan dan hasil pengobatan yang terbaik.

Oleh karena itu diperlukan suatu panduan umum agar penatalaksanaan LES di Indonesia dapat lebih seragam tanpa menghilangkan kemampuan improvisasi seorang dokter sesuai dengan keterlibatan organ pada masing-masing pasien LES.

Pada kesempatan ini saya sebagai Ketua Umum Pengurus Besar Perhimpunan Dokter Spesialis Penyakit Dalam Indonesia (PAPDI) menyampaikan terima kasih dan penghargaan kepada Perhimpunan Reumatologi Indonesia (IRA) yang telah membuat revisi terhadap ***"Rekomendasi Perhimpunan Reumatologi Indonesia untuk Diagnosis dan Pengelolaan Lupus Eritematosus Sistemik"*** yang disesuaikan dengan perkembangan ilmu saat ini. Saya juga menyampaikan penghargaan kepada seminar terkait di lingkungan penyakit dalam yaitu Perhimpunan Nefrologi Indonesia, Perhimpunan Alergi Imunologi Indonesia, Perhimpunan Hematologi dan Onkologi Medik Penyakit Dalam Indonesia, Perhimpunan Respirologi Indonesia beserta asosiasi spesialis lain yaitu Perhimpunan Dokter Paru Indonesia, Perhimpunan Dokter Spesialis Mata Indonesia, Perhimpunan Dokter Spesialis Kulit dan Kelamin Indonesia, Perhimpunan Obstetri dan Ginekologi Indonesia, Perhimpunan Dokter Spesialis Patologi Klinik Indonesia, dan Ikatan Dokter Anak Indonesia yang juga turut berkontribusi terhadap penyusunan revisi panduan ini. Saya berharap agar panduan ini bermanfaat terhadap penatalaksanaan pasien LES di Indonesia dan memperluas pengetahuan ilmu kedokteran Indonesia.

Semoga panduan ini dapat menjadi acuan bagi semua dokter khususnya dokter spesialis penyakit dalam dan profesional maupun pemerhati lupus lainnya dalam memberikan pelayanan terhadap pasien LES di Indonesia.

Jakarta, Juni 2019

Dr Sally Aman Nasution, SpPD-KKV, FINASIM, FACP  
Ketua Umum PB PAPDI



## DAFTAR ISI

Halaman sampul .....	i
Tim penyusun .....	iii
Tim kontributor .....	iv
Ucapan terima kasih .....	v
Kata pengantar .....	vii
Kata sambutan .....	ix
Daftar isi .....	xii
Daftar tabel .....	xiii
Daftar bagan .....	xiv
<b>BAB I Latar belakang .....</b>	<b>1</b>
<b>BAB II Kewaspadaan LES .....</b>	<b>4</b>
<b>BAB III Penilaian pasien LES .....</b>	<b>5</b>
A. Diagnosis LES .....	5
B. Diagnosis banding LES .....	11
C. Keterlibatan organ pada LES .....	11
D. Aktivitas penyakit LES .....	15
E. Derajat aktivitas LES .....	16
<b>BAB IV Pemeriksaan penunjang pada LES .....</b>	<b>17</b>
A. Pemeriksaan laboratorium dasar .....	17
B. Pemeriksaan autoantibodi .....	18
C. Pemeriksaan komplemen .....	20
D. Pemeriksaan penapisan penyakit komorbid .....	21
E. Pemeriksaan penunjang lain .....	21
<b>Bab V Pengelolaan pasien LES .....</b>	<b>23</b>
A. Edukasi .....	23
B. Program rehabilitasi .....	25
C. Terapi medikamentosa LES nonrenal .....	25
D. Profil farmakologi obat .....	30
E. Target terapi .....	41
<b>Bab VI Lupus pada keadaan khusus .....</b>	<b>42</b>
A. Lupus dan kehamilan .....	42
B. Manajemen perioperatif pada LES .....	50
C. Vaksinasi pada LES .....	51
D. APS pada LES .....	54
E. APS katastrofik .....	57

<b>Bab VII</b>	<b>Nefritis lupus.....</b>	<b>59</b>
	A. Diagnosis dan klasifikasi nefritis lupus .....	59
	B. Tatalaksana nefritis lupus.....	62
	C. Pemantauan pada nefritis lupus .....	65
<b>Bab VIII</b>	<b>LES neuropsikiatri.....</b>	<b>66</b>
	A. Diagnosis NPSLE .....	66
	B. Tatalaksana NPSLE .....	69
<b>Bab IX</b>	<b>Manifestasi hematologik pada lupus .....</b>	<b>71</b>
	A. Anemia .....	71
	B. Leukopenia.....	75
	C. Leukositosis .....	76
	D. Trombositopenia .....	76
	E. Trombositosis .....	78
<b>Bab X</b>	<b>Pemantauan LES.....</b>	<b>79</b>
	A. Pemantauan aktivitas penyakit LES .....	80
	B. Pemantauan keterlibatan dan kerusakan organ pada LES.....	82
	C. Pemantauan penyakit komorbid pada LES .....	83
	D. Pemantauan efek samping dan toksisitas obat pada LES .....	84
<b>Bab XI</b>	<b>Prognosis.....</b>	<b>87</b>
<b>Bab XII</b>	<b>Sistem rujukan dan fungsi konsultatif .....</b>	<b>89</b>
	<b>LAMPIRAN.....</b>	<b>92</b>
	<b>DAFTAR PUSTAKA .....</b>	<b>100</b>

## DAFTAR TABEL

Tabel 3.1	Kriteria klasifikasi LES - ACR 1997 .....	7
Tabel 3.2	Kriteria klasifikasi LES - SLICC 2012 .....	8
Tabel 3.3	Kriteria klasifikasi EULAR/ACR 2019 .....	10
Tabel 3.4	Penetapan derajat aktivitas LES nonrenal.....	16
Tabel 5.1	Tatalaksana LES nonrenal berdasarkan derajatnya .....	27
Tabel 5.2	Jenis obat yang digunakan pada LES beserta dosisnya.....	28
Tabel 5.3	Profil farmakologis kortikosteroid.....	31
Tabel 5.4	Pemeriksaan mata pada evaluasi awal dan lanjutan.....	34
Tabel 5.5	Modalitas skrining mata.....	34
Tabel 5.6	Faktor risiko mayor pada toksisitas retinopati .....	35
Tabel 5.7	Panduan penggunaan antimalaria dan pemantauannya.....	35
Tabel 5.8	Indikasi penggunaan immunosupresan pada keterlibatan organ mayor ..	36
Tabel 6.1	Klasifikasi risiko pasien LES untuk rencana kehamilan .....	43
Tabel 6.2	Pemantauan kehamilan pada pasien LES .....	44
Tabel 6.3	Penggunaan obat pasien LES saat konsepsi, kehamilan, dan laktasi.....	45
Tabel 6.4	Penyesuaian dosis OAINS pada pasien LES sebelum operasi.....	50
Tabel 6.5	Dosis suplementasi kortikosteroid pada pasien LES sebelum operasi...	50
Tabel 6.6	Penyesuaian dosis DMARD pada pasien LES sebelum operasi.....	51
Tabel 6.7	Rangkuman vaksin pada pasien LES.....	54
Tabel 6.8	Beberapa obat lain dalam tatalaksana APS katastrofik beserta dosis....	57
Tabel 7.1	Klasifikasi nefritis lupus menurut ISN/RPS 2003.....	60
Tabel 7.2	Klasifikasi nefritis lupus menurut WHO.....	61
Tabel 7.3	Aktivitas dan kronisitas nefritis lupus .....	61
Tabel 7.4	Terapi farmakologi nefritis lupus sesuai klasifikasi kelas .....	63
Tabel 7.5	Rekomendasi jangka waktu (dalam bulan) pemantauan pada nefritis lupus.....	65
Tabel 8.1	Klasifikasi NPSLE berdasarkan ACR.....	67
Tabel 8.2	Rekomendasi terapi pada NPSLE spesifik .....	69
Tabel 9.1	Perbedaan nilai parameter laboratorium antara anemia penyakit kronik dan defisiensi besi .....	73
Tabel 10.1	Poin umum pemantauan pasien LES .....	79
Tabel 10.2	Pemantauan pasien LES sesuai aktivitas penyakit .....	80
Tabel 10.3	Instrumen pemantauan kerusakan organ SLICC/ACR.....	82
Tabel 10.4	Strategi pemantauan obat pada penyakit LES .....	84

## DAFTAR BAGAN

Bagan 6.1	Alur penatalaksanaan APS katastrofik.....	58
Bagan 8.1	Patogenesis NPSLE .....	67
Bagan 8.2	Alur tatalaksana NPSLE .....	68
Bagan 9.1	Tahapan diagnosis AIHA.....	74
Bagan 12.1	Alur sistem rujukan dan fungsi konsultatif dalam penanganan LES .....	91

# BAB I

## LATAR BELAKANG

Lupus eritematosus sistemik (LES) merupakan penyakit autoimun kompleks yang menyerang berbagai sistem tubuh.<sup>1-3</sup> Faktor gen dan lingkungan diketahui berperan dalam patogenesis penyakit ini.<sup>2</sup> LES ditandai dengan pembentukan autoantibodi patogenik terhadap asam nukleat dan protein pengikatnya yang disebabkan oleh intoleransi terhadap komponen tubuh sendiri (*self-intolerance*).<sup>2,4</sup> LES memiliki manifestasi klinis, kelainan imunologi dan laboratorium, perjalanan penyakit, serta akibat penyakit yang beragam. Manifestasi klinis pada kulit, sendi, ginjal, dan sistem organ lainnya tidak selalu muncul bersamaan, melainkan dapat berkembang seiring dengan perjalanan penyakit.<sup>1,3,5</sup>

Insiden dan prevalensi LES tertinggi ditemukan di Amerika Utara sebesar 23,2/100.000 penduduk/tahun dan 241/100.000 penduduk. Berdasarkan jenis kelamin, LES lebih banyak ditemukan pada perempuan dibandingkan laki-laki (rasio 2:1 hingga 15:1).<sup>1,6</sup> Data epidemiologi di Taiwan menunjukkan bahwa puncak insiden LES pada perempuan adalah dekade kedua hingga kelima.<sup>6</sup> Berdasarkan etnis, insiden LES di antara penduduk berkulit hitam adalah 31,9/100.000 penduduk/tahun, Asia 0,9-4,1/100.000 penduduk/tahun, dan Kaukasia 0,3-4,8/100.000 penduduk/tahun.<sup>1,6</sup> Insiden LES pada anak lebih rendah dibandingkan dewasa yaitu kurang dari 1/100.000 penduduk/tahun di Eropa dan Amerika. Prevalensi LES pada anak mencapai 6,3/100.000 penduduk di Cina.<sup>1</sup>

Data poliklinik reumatologi di beberapa rumah sakit di Indonesia menunjukkan adanya peningkatan kunjungan pasien LES yaitu 17,9-27,2% (tahun 2015), 18,7-31,5% (tahun 2016), dan 30,3-58% (tahun 2017).<sup>7-10</sup> Rasio pasien perempuan dan laki-laki adalah 15:1 hingga 22:1. Awitan gejala dan tanda LES umumnya muncul pada usia 9-58 tahun (rentang usia tertinggi 21-30 tahun) dan dengan puncak pada usia 28 tahun.<sup>8,9</sup> Sementara itu, studi prospektif nasional tahun 2012-2015 menunjukkan bahwa puncak insiden pada anak adalah usia 13 tahun dengan rasio perempuan dan laki-laki adalah 9,5:1.<sup>11</sup>

Sebuah studi di Amerika Serikat menunjukkan manifestasi klinis LES tersering adalah artritis (70,8%), ruam malar (49,3%), fotosensitivitas (48,4%), serositis (43,9%), dan ulkus oral (41,7%), sedangkan antibodi antinuklear (ANA) positif ditemukan pada 94,1% kasus.<sup>12</sup> Data dari negara-negara Asia Pasifik menunjukkan bahwa manifestasi klinis tersering adalah artritis nonerosif (48-83%), ruam malar (41-84%), dan kelainan ginjal (30-82%). Manifestasi laboratoris dengan hasil ANA positif mencapai 93-100% dan anti-dsDNA 51-86%.<sup>13</sup>



Manifestasi klinis LES tersering berdasarkan data dari beberapa rumah sakit di Indonesia adalah artritis 32,9-75,5%; kelainan kulit dan mukosa 13,2-86,3%; nefritis lupus 10,8-65,5%; kelelahan 51,1-58,1%; dan demam 39,3-54,9%. Sementara itu, manifestasi laboratoris tersering adalah ANA positif 98,4%; anti-dsDNA positif 47%, limfopenia 75,4%; dan anemia hemolitik 26,08-34,6%.<sup>8,9,14</sup>

Angka kesintasan pasien LES dalam 5 tahun dan 10 tahun meningkat secara global selama lima dekade terakhir, yaitu 74,8% dan 63,3% (pada tahun 1950-an) menjadi 94,8% dan 91,4% (tahun 2000-an). Angka kesintasan LES dalam 5 tahun di Asia mencapai 87,9%.<sup>15</sup> Tiga negara dengan angka kesintasan 5 tahun tertinggi adalah Cina (98%), Hongkong (97%), dan Korea Selatan (94%).<sup>13</sup> Peningkatan angka kesintasan disebabkan oleh perbaikan tatalaksana LES dan morbiditas penyertanya.<sup>1</sup> Perbaikan tatalaksana LES terdiri dari penggunaan imunosupresan secara lebih agresif, antimalaria, dan juga penggunaan kortikosteroid secara lebih rasional untuk menurunkan aktivitas penyakit dan menghambat kerusakan organ.<sup>16</sup> Keterlambatan dan ketidakpatuhan terhadap terapi karena perbedaan sistem kesehatan, budaya, tingkat pendidikan, dan status ekonomi menyebabkan angka kesintasan LES di beberapa negara masih rendah.<sup>13</sup>

Data di Indonesia, seperti di RSUD Dr. Saiful Anwar Malang pada tahun 2013-2017 menunjukkan bahwa angka kesintasan LES dalam 5 tahun dan 10 tahun adalah 80% dan 75%.<sup>9</sup> Sementara itu, angka mortalitas LES berdasarkan data RSUP dr. Hasan Sadikin tahun 2008-2017 adalah 8,1%. Penyebab mortalitas tersering pada LES adalah sepsis.<sup>8</sup>

Pembiayaan LES dipengaruhi oleh keterlibatan organ, derajat keparahan penyakit, komplikasi, dan morbiditas penyertanya. Pembiayaan meningkat 2-6 kali lebih tinggi pada LES berat dengan kekambuhan dibandingkan LES ringan tanpa kekambuhan. Beban pembiayaan lain berkaitan dengan hilangnya kemampuan bekerja sehingga menurunkan kepercayaan diri, kemampuan bersosialisasi, dan pemenuhan kebutuhan anggota keluarga lainnya. Sebagian besar pasien berhenti bekerja dalam 2-15 tahun setelah terdiagnosis dan kehilangan pekerjaan setelah 20 tahun. Pasien LES juga rentan mengalami penurunan kualitas hidup.<sup>17</sup> Diagnosis dini dan penatalaksanaan tepat akan mengurangi angka kekambuhan dan mencegah komplikasi sehingga mampu mengurangi beban biaya yang dikeluarkan.<sup>18</sup> Data RSUD Dr. Saiful Anwar Malang pada tahun 2013-2017 menunjukkan beban LES meliputi kelelahan (82%), gangguan aktivitas sehari-hari (57,4%), cuti sekolah atau kerja (43,9%), berhenti kerja (32,5%), dan gangguan psikologi (50%).<sup>9</sup>

Penegakan diagnosis LES merupakan tantangan sendiri karena keragaman manifestasi klinisnya. *American College of Rheumatology* (ACR) telah mengeluarkan kriteria klasifikasi pada tahun 1997 untuk membantu penegakan diagnosis LES.<sup>19</sup> Pada tahun 2012, *Systemic Lupus International Collaborating Clinics* (SLICC) menyusun

kriteria klasifikasi baru yang memiliki sensitivitas lebih tinggi walaupun spesifisitasnya lebih rendah.<sup>20</sup> Perkembangan terbaru dibuat usulan kriteria klasifikasi dengan sistem skoring dari *European League Against Rheumatism/American College of Rheumatology* (EULAR/ACR) yang diajukan pada tahun 2018.<sup>21</sup>

Dengan adanya data dan publikasi terbaru di bidang diagnosis dan tatalaksana LES, Perhimpunan Reumatologi Indonesia (IRA) menilai perlu dilakukan revisi terhadap rekomendasi tahun 2011. Rekomendasi ini diharapkan dapat menjadi acuan diagnosis dan tatalaksana LES di Indonesia.

## BAB II

### KEWASPADAAN LES

#### Rekomendasi:

- LES perlu diwaspadai pada pasien yang memiliki keluhan/manifestasi klinis yang melibatkan dua organ atau lebih (terutama perempuan usia muda).
- Setiap pasien dengan kecurigaan LES memerlukan pemeriksaan lanjutan atau rujukan ke dokter spesialis penyakit dalam atau subspecialis reumatologi atau subspecialis lain sesuai dengan keterlibatan organnya untuk menegakkan diagnosis.

LES merupakan penyakit autoimun kompleks yang melibatkan beberapa sistem tubuh dengan gambaran manifestasi klinis, perjalanan penyakit, dan prognosis beragam. Selain itu, banyak pasien datang dengan manifestasi klinis yang belum cukup untuk menegakkan diagnosis LES. Inilah yang menyebabkan LES terkadang sulit didiagnosis.<sup>5,19</sup>

Kecurigaan terhadap penyakit LES perlu dipikirkan bila dijumpai dua atau lebih kriteria ini<sup>19</sup>:

1. perempuan usia muda dengan keluhan/manifestasi klinis pada dua organ atau lebih;
2. gejala konstitusional : kelelahan, demam (tanpa bukti infeksi), penurunan berat badan;
3. muskuloskeletal : artritis, artralgia, miositis;
4. kulit : ruam kupu-kupu (*butterfly/malar rash*), fotosensitivitas, lesi membran mukosa, alopesia, fenomena Raynaud, purpura, urtikaria, vaskulitis;
5. ginjal : hematuria, proteinuria, silinderuria, sindrom nefrotik;
6. gastrointestinal : mual, muntah, nyeri abdomen;
7. paru : kelainan pleura (pleuritis, efusi pleura), lesi parenkim paru (pneumonitis, alveolitis, bronkiektasis, penyakit interstisial paru), vaskular (hipertensi pulmonal, emboli pulmonal);
8. jantung : perikarditis, endokarditis, miokarditis;
9. retikuloendotelial : limfadenopati, splenomegali, hepatomegali;

10. hematologik : anemia, leukopenia, limfopenia, trombositopenia;  
11. neuropsikiatri : kejang, psikosis, neuropati kranial dan perifer, sindrom otak organik, mielitis transversa, gangguan kognitif, neuropati kranial dan perifer, sefalgia yang tidak jelas penyebabnya.

Pasien yang dicurigai LES perlu dilakukan pemeriksaan lanjutan atau dirujuk kepada dokter spesialis penyakit dalam atau subspecialis reumatologi atau subspecialis lain sesuai dengan keterlibatan organnya. Pada kasus anak, pasien dapat dirujuk ke dokter spesialis anak atau subspecialis terkait.<sup>19</sup>

## BAB III PENILAIAN PASIEN LES

### Rekomendasi:

- Diagnosis LES ditegakkan berdasarkan temuan klinis dan pemeriksaan penunjang serta memerlukan kajian secara mendalam oleh dokter spesialis berpengalaman.
- Kriteria klasifikasi LES (ACR 1997, SLICC 2012, atau EULAR/ACR) dapat digunakan untuk membantu penegakan diagnosis.
- Setelah diagnosis LES dapat ditegakkan, pasien memerlukan penilaian terhadap aktivitas penyakit dan keterlibatan organ untuk menentukan rencana terapi yang tepat.

### A. Diagnosis LES

Diagnosis LES ditegakkan berdasarkan gejala klinis dan pemeriksaan penunjang. Kriteria klasifikasi LES dapat membantu penegakan diagnosis. Terdapat dua kriteria klasifikasi LES yang dapat digunakan yaitu ACR 1997 dan SLICC 2012 (**Tabel 3.1** dan **Tabel 3.2**).

Kriteria klasifikasi ACR 1997 terdiri dari 11 kriteria klinis dan laboratoris. Pasien termasuk klasifikasi LES jika memenuhi 4 dari 11 kriteria (**Tabel 3.1**).<sup>19,22</sup> Sementara itu, kriteria SLICC 2012 terdiri dari 17 kriteria. Pasien termasuk klasifikasi LES jika memenuhi 4 dari 17 kriteria dengan minimal 1 kriteria klinis dan 1 kriteria imunologi (**Tabel 3.2**). Menurut studi validasi yang dilakukan oleh Petri M, *et al.* (2013), kriteria klasifikasi SLICC 2012 memiliki sensitivitas lebih tinggi (97% versus 83%) dan spesifisitas lebih rendah (84% versus 96%) dibandingkan ACR 1997.<sup>20</sup>

Pada tahun 2018 telah diajukan kriteria klasifikasi baru dari EULAR/ACR (**Tabel 3.3**) yang telah divalidasi dengan sensitivitas 96,12% dan spesifisitas 93,38%. Kriteria klasifikasi ini dapat digunakan jika titer ANA-IF positif  $\geq 1:80$  (atau positif dengan metode pemeriksaan lain yang ekuivalen) dan tidak ada kemungkinan penyebab selain LES. Pasien dimasukkan dalam klasifikasi LES jika memiliki skor total  $\geq 10$  dengan minimal satu kriteria klinis.<sup>21</sup>

**Tabel 3.1 Kriteria klasifikasi LES - ACR 1997<sup>19,22</sup>**

Kriteria	Batasan
Ruam malar	Eritema yang menetap, rata atau menonjol, di atas area malar, tidak melibatkan lipatan nasolabial.
Ruam diskoid	Bercak eritema menonjol dengan skuama keratotik yang lekat dan sumbatan folikular ( <i>follicular plugging</i> ). Pada lesi lanjut dapat ditemukan parut atrofi ( <i>atrophic scarring</i> ).
Fotosensitivitas	Ruam kulit yang disebabkan reaksi abnormal terhadap sinar matahari, berdasarkan anamnesis pasien atau yang dilihat oleh dokter pemeriksa.
Ulkus mulut	Ulkus mulut atau nasofaring, umumnya tidak nyeri dan dilihat oleh dokter pemeriksa.
Artritis nonerosif	Melibatkan dua atau lebih sendi perifer; ditandai dengan nyeri tekan, bengkak, atau efusi.
Serositis	
Pleuritis	a. Riwayat nyeri pleuritik atau <i>pleuritic friction rub</i> yang didengar oleh dokter pemeriksa atau terdapat bukti efusi pleura. <i>Atau</i>
Perikarditis	b. Terbukti dari rekaman elektrokardiografi (EKG) atau <i>pericardial friction rub</i> atau terdapat bukti efusi perikardium.
Gangguan ginjal	a. Proteinuria menetap >0,5 gram/hari atau >3+ tanpa pemeriksaan kuantitatif. <i>atau</i> b. Silinder seluler: dapat berupa silinder eritrosit, hemoglobin, granular, tubular, atau campuran.
Gangguan neurologi	a. Kejang yang bukan disebabkan oleh obat-obatan atau gangguan metabolik (misalnya uremia, ketoasidosis, atau ketidakseimbangan elektrolit). <i>atau</i> b. Psikosis yang bukan disebabkan oleh obat-obatan atau gangguan metabolik (misalnya uremia, ketoasidosis, atau ketidakseimbangan elektrolit).
Gangguan hematologi	a. Anemia hemolitik dengan retikulositosis. <i>atau</i> b. Leukopenia <4.000/mm <sup>3</sup> pada dua kali pemeriksaan atau lebih. <i>atau</i> c. Limfopenia <1.500/mm <sup>3</sup> pada dua kali pemeriksaan atau lebih. <i>atau</i> d. Trombositopenia <100.000/mm <sup>3</sup> tanpa disebabkan oleh obat-obatan.
Gangguan imunologi	a. Anti-DNA: antibodi terhadap <i>native DNA</i> dengan titer yang abnormal. <i>atau</i> b. Anti-Sm: antibodi terhadap antigen nuklear Sm. <i>atau</i>

**Tabel 3.1 Kriteria klasifikasi LES - ACR 1997 (lanjutan)<sup>19,22</sup>**

Kriteria	Batasan
	<p>c. Temuan positif antibodi antifosfolipid yang didasarkan atas:</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1) kadar serum antibodi antikardiolipin IgG atau IgM yang abnormal, <i>atau</i></li> <li>2) tes lupus antikoagulan positif menggunakan metoda standar, <i>atau</i></li> <li>3) tes serologi sifilis positif palsu sekurang-kurangnya selama 6 bulan dan dikonfirmasi dengan tes imobilisasi <i>Treponema pallidum</i> atau tes absorpsi antibodi treponema fluoresen.</li> </ol>
ANA	Titer abnormal antibodi antinuklear berdasarkan pemeriksaan imunofluoresensi atau pemeriksaan setara pada waktu kapanpun perjalanan penyakit tanpa keterlibatan obat yang diketahui berhubungan dengan lupus yang diinduksi obat.

**Keterangan:** (a) Klasifikasi ini terdiri atas 11 kriteria. Diagnosis LES harus memenuhi 4 dari 11 kriteria yang terjadi secara simultan atau serial. (b) ANA: *antinuclear antibody*; Anti-dsDNA: *anti-double stranded DNA*; Anti-Sm: *anti-Smith*

**Tabel 3.2 Kriteria Klasifikasi LES - SLICC 2012<sup>20</sup>**

Kriteria	Batasan
<b>Kriteria klinis</b>	
Lupus akut yang berhubungan dengan kulit	<p>Termasuk ruam malar (tidak diperhitungkan jika berupa diskoid malar) Lupus bulosa, nekrolisis epidermal toksik varian LES, ruam lupus makulopapular, ruam lupus fotosensitivitas (tanpa dermatomiositis) <i>atau</i></p> <p>Lupus subakut yang berhubungan dengan kulit (lesi psoriaformis nonindurasi dan/atau polisiklik anular yang membaik tanpa pembentukan jaringan parut meskipun terkadang disertai gangguan pigmentasi pascainflamasi atau telangiectasis)</p>
Lupus kronik yang berhubungan dengan kulit	<p>Ruam diskoid klasik: terlokalisasi (di atas leher); generalisata (di atas dan bawah leher)</p> <p>Lupus hipertrofi (verukosa), lupus panikulitis (profundus), lupus mukosa, lupus eritematosus tumidus, <i>chilblain lupus</i>, lupus diskoid/likhen planus yang tumpang-tindih</p>
Ulkus oral	<p>Ulkus palatum, <i>buccal</i>, lidah, atau nasal (tanpa penyebab lain, misalnya vaskulitis, <i>Behcets</i>, infeksi (herpes), <i>inflammatory bowel disease/IBD</i>, artritis reaktif)</p>
Alopesia tanpa jaringan parut	<p>Penipisan difus atau rambut mudah patah yang terlihat rusak (tanpa penyebab lain, misalnya alopesia areata, obat, defisiensi besi, dan alopesia androgenik)</p>
Sinovitis $\geq 2$ sendi	<p>Ditandai oleh pembengkakan atau efusi atau nyeri tekan pada 2 atau lebih sendi dan kekakuan sendi selama 30 menit atau lebih pada pagi hari</p>

**Tabel 3.2 Kriteria Klasifikasi LES - SLICC 2012 (lanjutan)<sup>20</sup>**

Kriteria	Batasan
Serositis	Pleuritis tipikal selama lebih dari 1 hari atau efusi pleura atau <i>pleural rub</i> nyeri perikardium tipikal (nyeri pada posisi berbaring dan membaik dengan duduk membungkuk) selama lebih dari 1 hari atau efusi perikardium atau <i>pericardial rub</i> atau perikarditis yang dibuktikan dengan EKG (tanpa penyebab lain, misalnya infeksi, uremia, dan <i>Dressler's pericarditis</i> )
Gangguan ginjal	Rasio protein/kreatinin urine (atau protein urine 24 jam) merekpresentasikan 500 mg protein/24 jam atau silinder eritrosit
Gangguan neurologi	Kejang, psikosis, mononeuritis multipleks (tanpa penyebab lain, misalnya vaskulitis primer), mielitis, neuropati kranial atau perifer (tanpa penyebab lain, misalnya vaskulitis primer, infeksi, diabetes melitus), <i>acute confusional state</i> (tanpa penyebab lain, misalnya toksik-metabolik, uremia, obat)
Anemia hemolitik	
Leukopenia/ limfopenia	Leukopenia <4.000/mm <sup>3</sup> minimal satu kali pemeriksaan (tanpa penyebab lain, misalnya sindrom Felty, obat, dan hipertensi portal). <i>atau</i> Limfopenia <1.000/mm <sup>3</sup> minimal satu kali pemeriksaan (tanpa penyebab lain, misalnya kortikosteroid, obat, infeksi)
Trombositopenia	<100.000/mm <sup>3</sup> minimal satu kali pemeriksaan (tanpa penyebab lain, misalnya obat, hipertensi portal, dan <i>thrombotic thrombocytopenic purpura/TTP</i> )
<b>Kriteria imunologi</b>	
ANA	Di atas nilai referensi laboratorium
Antibodi anti-dsDNA	Di atas nilai referensi laboratorium, kecuali dengan metode ELISA diperlukan hasil dua kali di atas nilai referensi
Anti-Sm	Positif
Antibodi antifosfolipid	Salah satu dari: <ul style="list-style-type: none"> <li>• antikoagulan lupus positif</li> <li>• <i>rapid plasma reagin</i> (RPR) positif palsu</li> <li>• titer antikardiolipin (IgA, IgG, atau IgM) sedang atau tinggi</li> <li>• anti-β<sub>2</sub> glikoprotein I (IgA, IgG, atau IgM) positif</li> </ul>
Komplemen rendah	C3 rendah, C4 rendah, atau CH50 rendah
Tes Coomb direk positif	Tanpa adanya anemia hemolitik

**Keterangan:** (a) Kriteria bersifat kumulatif dan tidak harus muncul secara bersamaan. (b) Pasien termasuk klasifikasi LES apabila memenuhi 4 dari 17 kriteria, sekurang-kurangnya 1 kriteria klinis dan 1 kriteria imunologi; atau pasien dengan nefritis yang sesuai dengan LES dan terbukti dari biopsi disertai dengan pemeriksaan ANA atau anti-dsDNA positif.



**Tabel 3.3 Kriteria Klasifikasi EULAR/ACR<sup>21,23</sup>**

- Riwayat titer ANA-IF positif  $\geq 1:80$  (atau positif dengan metode pemeriksaan lainnya yang ekuivalen) diperlukan untuk memasukkan pasien ke dalam klasifikasi LES.
- Untuk setiap kriteria, skor tidak dihitung jika terdapat kemungkinan penyebab selain LES (seperti infeksi, keganasan, obat, *rosacea*, penyakit endokrin, penyakit autoimun lainnya).
- Kemunculan satu kriteria minimal satu kali sudah dianggap cukup.
- Kriteria tidak perlu terjadi bersamaan.
- Minimal terdapat satu kriteria klinis.
- Dalam setiap domain, hanya kriteria dengan skor tertinggi yang dihitung untuk skor total.

<b>Domain klinis</b>	<b>Poin</b>
Domain konstitusional	
Demam	2
Domain kulit	
<i>Nonscarring alopecia</i>	2
Ulkus oral	2
Lupus kutaneus subakut atau diskoid	4
Lupus kutaneus akut	6
Domain Artritis	
Sinovitis pada minimal 2 sendi atau nyeri sendi pada minimal 2 sendi, dan kekakuan sendi minimal 30 menit	6
Domain neurologi	
Delirium	2
Psikosis	3
Kejang	5
Domain serositis	
Efusi pleura atau perikardium	5
Perikarditis akut	6
Domain hematologik	
Leukopenia	3
Trombositopenia	4
Hemolisis autoimun	4
Domain ginjal	
Proteinuria $>0,5$ g/24 jam	4
Lupus nefritis kelas II atau V	8
Lupus nefritis kelas III atau IV	10
<b>Domain imunologi</b>	<b>Poin</b>
Domain antibodi antifosfolipid	
IgG antikardiolipin $>40$ GPL atau IgG anti- $\beta 2$ GP1 $>40$ unit atau antikoagulan lupus	2
Domain protein komplemen	
C3 rendah atau C4 rendah	3
C3 rendah dan C4 rendah	4
<b>Domain imunologi</b>	<b>Poin</b>
Domain antibodi yang sangat spesifik	
Antibodi anti-dsDNA	6
Antibodi anti-Smith	6

**Keterangan:** Pasien dimasukkan dalam klasifikasi LES jika skor total  $\geq 10$  dengan minimal satu kriteria klinis

Kriteria klasifikasi dapat digunakan untuk memandu penegakan diagnosis LES. Pada beberapa kasus, kita mungkin menemukan kasus bukan LES yang memenuhi kriteria klasifikasi. Sebaliknya, mungkin juga ditemukan kasus LES yang tidak memenuhi kriteria sehingga diperlukan pengkajian secara mendalam terhadap keseluruhan aspek klinis pasien oleh dokter spesialis atau subspecialis yang berpengalaman dalam mendiagnosis dan menangani kasus LES.

## B. Diagnosis Banding LES

Beberapa penyakit atau kondisi di bawah ini sering membingungkan diagnosis akibat gambaran klinis yang mirip atau beberapa tes laboratorium yang serupa yaitu *undifferentiated connective tissue disease*, sindrom Sjögren primer, sindrom antibodi antifosfolipid primer, fibromialgia, purpura trombositopenia idiopatik, lupus imbas obat, artritis reumatoid dini, penyakit tiroid autoimun, vaskulitis, infeksi (misalnya tuberkulosis/TB, *human immunodeficiency virus/HIV*, *morbus Hansen/MH*), dan keganasan.<sup>3,19</sup>

## C. Keterlibatan organ pada LES

Manifestasi klinis LES melibatkan hampir seluruh sistem organ sebagai berikut:

### 1. Manifestasi konstitusional

Manifestasi konstitusional LES meliputi demam, kelelahan, limfadenopati, malaise, serta penurunan nafsu makan dan berat badan. Manifestasi klinis demam pada pasien LES dilaporkan mencapai 36-84%. Definisi demam akibat LES adalah tidak terdapat infeksi berdasarkan pemeriksaan secara menyeluruh, terdapat penyakit LES aktif yang tipikal bersamaan dengan munculnya demam, dan tidak terdapat bukti infeksi akibat peningkatan atau penambahan terapi steroid.<sup>3,24</sup>

Kelelahan juga merupakan manifestasi klinis paling sering (>80%) dan paling mengganggu pada LES. Penurunan nafsu makan dan berat badan pada pasien LES dilaporkan mencapai 17-51%. Sementara itu, limfadenopati ditemukan mencapai 59% (limfadenopati generalisata) dan 24% (limfadenopati lokal). Limfadenopati LES umumnya ditemukan di regio aksila dan servikal.<sup>3,24</sup>

### 2. Manifestasi muskuloskeletal

Manifestasi muskuloskeletal pada LES dapat mengenai struktur sendi, otot, tulang, dan jaringan penyokong.<sup>25</sup> Manifestasi muskuloskeletal antara lain artralgia, artritis erosif (*rhupus syndrome*), artritis nonerosif, artropati Jaccoud, kelemahan otot, mialgia, miositis, osteoporosis, *rotator cuff syndrome*, dan tenosinovitis.<sup>5,25,26</sup> Nyeri sendi umumnya dirasakan di jari tangan dan kaki, bersifat asimetris, berpindah-

pindah, tidak sebanding dengan pembengkakan sendi, dan disertai kekakuan di pagi hari selama 30 menit atau lebih.<sup>3,21,25</sup>

### 3. Manifestasi kulit dan mukosa

Manifestasi kulit dan mukosa ditemukan pada 75-85% pasien LES berupa ruam malar, lupus eritematosus diskoid (LED) (terlokalisata, generalisata), fotosensitivitas, LED mukosa (oral, konjungtiva, nasal, genital), lupus eritematosus kutaneus subakut, alopesia, lupus panikulitis atau lupus profundus, LED likenoid, telangiektasia periungual, lupus eritematosus lesi bulosa, *small vessel cutaneous leukocytoclastic vasculitis*, *secondary atrophie blanche*, *livedo reticularis*, dan fenomena Raynaud.<sup>3,27</sup>

#### a) Ruam malar

Kriteria pertama dari ACR adalah ruam malar (sensitivitas 57%; spesifisitas 96%). Karakteristik ruam malar adalah bercak eritematosa berbatas tegas, berbentuk seperti kupu-kupu, dan melintasi batang hidung tanpa mengenai lipatan nasolabial. Ruam malar dapat menghilang dalam beberapa hari sampai beberapa minggu dan terkadang disertai nyeri atau gatal.<sup>27</sup>

#### b) Fotosensitivitas

Kriteria kedua adalah fotosensitivitas (sensitivitas 43%; spesifisitas 96%). Paparan sinar ultraviolet (UV) dapat memunculkan bercak kulit atau kekambuhan dari gejala LES lainnya. Lesi fotosensitivitas adalah bercak eritematosa makular atau difus di area yang terkena sinar matahari, seperti wajah, lengan, dan tangan yang biasanya bertahan lebih dari 1 hari. Terkadang muncul lesi berupa papul atau makula eritematosa di permukaan dorsal tangan yang secara khas tidak mengenai lipatan jari tangan.<sup>27</sup>

#### c) Lesi diskoid

Kriteria ketiga adalah lesi diskoid (sensitivitas 18%; spesifisitas 59%). LED merupakan bentuk lesi tersering dari lupus eritematosus kulit kronik. LED dapat menjadi bagian dari LES atau entitas sendiri tanpa keterlibatan organ. Lesi LED adalah plak eritematosa diskoid, berukuran variatif, dan memiliki area hiperkeratosis folikuler yang terasa nyeri. Seiring dengan perjalanan penyakit, lesi mengalami perubahan pigmentasi, menjadi permanen, membentuk jaringan parut cekung, atrofi, dan alopesia. LED menyebar secara sentrifugal dan dapat bergabung yang umumnya hanya terbatas pada area kepala, wajah, dan leher. Variasi lesi lainnya adalah LED disseminata atau generalisata dengan kriteria minimal adanya lesi di atas dan di bawah leher. LED juga dapat ditemukan di permukaan mukosa dengan gambaran lesi identik dengan LED kulit atau menyerupai liken planus. Keterlibatan telapak tangan dan kaki hanya ditemukan pada <2% pasien.<sup>27</sup>

- d) Ulkus oral  
Kriteria keempat adalah ulkus oral (oral atau nasofaring). Lupus perlu dipertimbangkan pada pasien dengan ulkus oral yang nyeri atau tidak nyeri (atau ulkus di mukosa nasal atau vaginal). Ulkus palatum merupakan gambaran spesifik LES.<sup>27</sup>
  - e) Alopesia  
Alopesia ditemukan pada 45% pasien LES dan bersifat tidak spesifik. Alopesia biasanya muncul di area temporal atau menyebabkan kerontokan rambut dengan pola "patchy". Kerontokan rambut sering muncul pada saat onset penyakit dan menjadi satu-satunya gejala yang dialami. Kerontokan rambut dapat membaik jika aktivitas penyakit telah terkontrol. Selain itu, terkadang ditemukan bercak di kulit kepala berupa lesi diskoid subakut atau kronik yang melibatkan folikel rambut. Kondisi ini memunculkan area alopesia sikatrikal yang permanen.<sup>27</sup>
  - f) Lupus eritematosus kutaneus subakut  
Lupus eritematosus kutaneus subakut bersifat fotosensitif, tidak memiliki jaringan parut, dan tidak meninggi. Lesi ini umumnya berhubungan dengan kelainan imunologi berupa produksi autoantibodi anti-Ro/SS-A. Pasien dengan lesi subakut memiliki prognosis yang baik dengan tetap memperhatikan manifestasi sistemik LE yang mengancam kehidupan.<sup>27</sup>
  - g) Lupus profundus  
Lupus profundus ditemukan pada 2% pasien LES. Lesi ini memiliki manifestasi unik dan muncul sebelum atau setelah onset klinis LES. Lesi lupus profundus berupa indurasi dalam atau nodul subkutan di bawah permukaan kulit normal. Permukaan kulit di atasnya tampak eritematosa, atrofik, ulseratif, dan meninggalkan jaringan parut berbentuk cekung pada fase penyembuhan. Lupus profundus paling banyak melibatkan area ekstremitas proksimal (terutama permukaan lateral lengan dan punggung), paha, bokong, batang tubuh, payudara, wajah, dan kulit kepala. Lupus profundus dapat berhubungan dengan LE diskoid atau LES.<sup>27</sup>
4. Manifestasi ginjal
- Manifestasi ginjal ditemukan pada 50% pasien LES.<sup>5</sup> Insiden nefritis lupus lebih tinggi pada penduduk di Asia (5,46/100.000 penduduk/tahun) dibandingkan Kaukasia (4,07/100.000 penduduk/tahun).<sup>28</sup> Nefritis lupus ditandai dengan proteinuria, eritrosituria (terutama eritrosit dismorfik), dan silinder eritrosit. Nefritis lupus umumnya tidak bergejala dan terjadi dalam beberapa tahun pertama setelah awitan lupus.<sup>5</sup>

#### 5. Manifestasi neuropsikiatri

Manifestasi neuropsikiatri ditemukan pada 15-50% pasien LES. Gejalanya berupa *chorea*, disfungsi kognitif, kejang (fokal dan generalisata), mielitis transversa, neuropati perifer, nyeri kepala, sindrom otak organik, depresi, *mood disorder*, dan psikosis.<sup>3,5,29</sup>

#### 6. Manifestasi paru

Manifestasi paru pada LES dapat melibatkan parenkim, pleura, dan pembuluh darah paru. Manifestasi pada parenkim paru meliputi pneumonitis lupus akut, perdarahan alveolar, penyakit interstisial paru kronik, dan obstruksi jalan napas. Manifestasi pada pleura adalah pleuritis dengan/tanpa efusi. Manifestasi pada pembuluh darah paru adalah hipertensi pulmonal dan tromboemboli.<sup>30</sup> Manifestasi LES akut tersering pada paru adalah pleuritis dengan/tanpa efusi (40-60%).<sup>5</sup>

#### 7. Manifestasi jantung

Manifestasi jantung pada LES melibatkan perikardium (perikarditis), miokardium (miokarditis, kardiomiopati), endokardium (penyakit katup jantung, misalnya endokarditis Libman-Sacks), dan sistem konduksi (abnormalitas konduksi).<sup>30</sup>

Perikarditis merupakan manifestasi jantung tersering (11-54%). Sebesar 13-22% pasien dengan perikarditis simptomatik mengalami tamponade. Kelainan katup jantung ditemukan 10% dan gangguan miokardial 3-15%.<sup>31</sup>

#### 8. Manifestasi pembuluh darah

Kelainan pembuluh darah pada LES meliputi fenomena Raynaud, livedo retikularis, *livedo racemosa*, dan vaskulitis.<sup>5</sup>

#### 9. Manifestasi gastrointestinal dan hepatic

Manifestasi gastrointestinal dialami 10% pasien LES di awal perjalanan penyakit dan 25-40% di antaranya mengalami keluhan gastrointestinal yang berlanjut.<sup>32</sup>

Manifestasi gastrointestinal terdiri atas faringitis, disfagia, esofagitis, anoreksia, mual, muntah, diare, nyeri akut abdomen, ulkus peptik, IBD, *protein-losing gastroenteropathy* (PLGE), malabsorpsi, asites, peritonitis, pankreatitis, vaskulitis mesenterik, melena, perdarahan saluran cerna, infark saluran cerna, gangguan motilitas (*intestinal pseudo-obstruction* dan *small intestinal bacterial overgrowth*), *celiac disease*, *pneumatosis cystoides intestinal*, dan enteritis eosinofilik.<sup>32,33</sup>

Manifestasi hepatic terdiri atas kelainan enzim hati (25-50%), hepatomegali (10-32%), ikterus (1-4%), arteritis hepatic, hepatitis lupus, dan hepatitis autoimun.<sup>32</sup>

#### 10. Manifestasi okular

Manifestasi okular meliputi episkleritis, keratitis, keratokonjungtivitis sikka, inflamasi orbita, *dry eye*, neuropati optik, retinopati akibat antibodi antifosfolipid, skleritis, uveitis, vaskulitis retina dengan gambaran *cotton-wool spot*, dan toksisitas akibat klorokuin atau hidrosiklorokuin.<sup>34</sup>

#### 11. Manifestasi obstetrik

Perempuan dengan LES, baik aktif maupun tidak, berisiko terhadap beberapa komplikasi kehamilan seperti kematian ibu hamil (325/100.000 kehamilan), kelahiran *sectio caesarea* (30%), kelahiran prematur (28-49%), berat badan lahir rendah (13-39%), neonatus kecil masa kehamilan (35%), abortus spontan dan *stillbirth* (20%), serta preeklampsia (2-20%).<sup>35</sup>

#### 12. Manifestasi endokrin

Manifestasi endokrin pada LES meliputi hiperprolaktinemia, defisiensi vitamin D karena kekurangan paparan sinar matahari, serta *cushing syndrome* dan supresi kelenjar adrenal karena konsumsi glukokortikoid jangka panjang.<sup>36</sup>

#### 13. Manifestasi hematologik

Manifestasi hematologik terdiri atas anemia defisiensi besi, anemia penyakit kronik (37%), anemia hemolitik autoimun (5-14%), mielotoksitas yang diinduksi obat, dan anemia akibat gagal ginjal kronik, trombositopenia, kelainan sifat trombosit; leukopenia (60%); dan limfopenia (75%). Peningkatan laju endap darah (LED) juga sering ditemukan pada LES aktif.<sup>37</sup>

### D. Aktivitas penyakit LES

Penilaian aktivitas penyakit LES diperlukan untuk menentukan kesesuaian rencana terapi bagi setiap individu. Penilaian ini dilakukan sejak awal penegakan diagnosis.<sup>19</sup> Selain *Physician's Global Assessment* (PGA) berdasarkan skala analog visual dengan skor 0-3, beberapa instrumen lain dikembangkan dan divalidasi untuk menilai aktivitas penyakit LES, misalnya *Systemic Lupus Erythematosus Disease Activity Index* (SLEDAI) dan *Mexican Systemic Lupus Erythematosus Disease Activity Index* (MEX-SLEDAI).<sup>38</sup>

SLEDAI diperkenalkan pertama kali pada tahun 1985 sebagai indeks global yang menilai aktivitas penyakit LES dalam 10 hari terakhir. SLEDAI terdiri atas 24 variabel klinis dan laboratorium yang mencakup sembilan sistem organ. Setiap variabel memiliki definisi operasional dan skor 1-8 (**Lampiran 1**). Skor SLEDAI dikelompokkan menjadi tanpa aktivitas penyakit (skor 0), aktivitas penyakit ringan (skor 1-5), aktivitas penyakit sedang (skor 6-10), aktivitas penyakit berat (skor 11-19), aktivitas

penyakit sangat berat (skor  $\geq 20$ ).<sup>39</sup> Selain menentukan aktivitas penyakit, SLEDAI juga digunakan untuk menentukan luaran penyakit yaitu kekambuhan (peningkatan skor  $>3$ ), perbaikan (penurunan skor  $>3$ ), persisten aktif (perubahan skor  $\pm 1-3$ ), dan remisi (skor 0).<sup>40</sup>

MEX-SLEDAI lebih mudah diterapkan pada layanan kesehatan yang tidak memiliki fasilitas laboratorium canggih seperti pemeriksaan DNA, komplemen, dan imunologi (Lampiran 2).<sup>40,41</sup> Pengelompokan aktivitas penyakit berdasarkan MEX-SLEDAI adalah sebagai berikut: remisi (skor 0-1), ringan (skor 2-5), sedang (6-9), berat (10-13), dan sangat berat ( $\geq 14$ ).<sup>42</sup>

## E. Derajat aktivitas LES

Pengelolaan LES dilakukan dengan berpedoman pada derajat aktivitas penyakit berdasarkan SLEDAI/MEX-SLEDAI. Tabel 3.4 merangkum manifestasi klinis LES nonrenal sesuai dengan derajat penyakitnya. Derajat aktivitas LES renal akan dibahas lebih lanjut pada bab **Nefritis Lupus**. Derajat aktivitas LES ditentukan berdasarkan manifestasi klinis atau skor SLEDAI/MEX-SLEDAI yang lebih berat (renal atau nonrenal).

**Tabel 3.4 Penetapan derajat aktivitas LES nonrenal (rekomendasi IRA)**

LES ringan	LES sedang	LES berat
Alopesia difus	Alopesia dengan inflamasi kulit kepala	Asites
Artralgia	Artritis	Enteritis
Mialgia	Demam	Mielopati
Kelelahan	Hepatitis	Miositis
Ruam kulit yang berhubungan dengan lupus $\leq 9\%$ luas permukaan tubuh (LPT)	Pleuritis, perikarditis	Neuritis optik
Ulkus oral	Ruam kulit hingga 9-18% LPT	Pleuritis berat dengan efusi pleura, DAH
Trombosit $50-100.000/\text{mm}^3$	Vaskulitis kulit $\leq 18\%$ luas permukaan tubuh	Perikarditis dengan efusi perikardium berat
	Trombosit $20.000-50.000/\text{mm}^3$	Psikosis, sindrom delirium akut, serebritis
		Ruam kulit $>18\%$ LPT
		Trombosit $<20.000/\text{mm}^3$
<b>ATAU</b> SLEDAI $<6$	<b>ATAU</b> SLEDAI 6-12	<b>ATAU</b> SLEDAI $\geq 12$
<b>ATAU</b> MEX-SLEDAI 2-5	<b>ATAU</b> MEX-SLEDAI 6-9	<b>ATAU</b> MEX-SLEDAI $\geq 10$

**Keterangan:** (a) LES ringan bersifat stabil dan *non-life or organ-threatening*; (b) LES sedang menunjukkan manifestasi yang lebih serius; (c) LES berat bersifat *life or organ-threatening*; (d) DAH (*diffuse alveolar haemorrhage*)

## BAB IV

### PEMERIKSAAN PENUNJANG PADA LES

#### Rekomendasi:

- Setiap pasien yang dicurigai LES berdasarkan anamnesis dan pemeriksaan fisik memerlukan pemeriksaan penunjang untuk menegakkan diagnosis, mengetahui keterlibatan organ, dan menentukan derajat aktivitas penyakit.
- Pemeriksaan laboratorium dasar yang rutin terdiri dari darah perifer lengkap (*complete blood count*), laju endap darah, urine lengkap dan kimia darah.
- Pemeriksaan ANA perlu dilakukan pada setiap pasien yang dicurigai LES, sedangkan pemeriksaan serologi lainnya disesuaikan dengan kondisi pasien.
- Pemeriksaan penunjang lain diperlukan untuk mengetahui keterlibatan organ dan menapis morbiditas penyerta.

Setiap pasien yang dicurigai LES berdasarkan anamnesis dan pemeriksaan fisik memerlukan pemeriksaan penunjang untuk menegakkan diagnosis, mengetahui keterlibatan organ, dan menentukan derajat aktivitas penyakit. Pemeriksaan terdiri dari pemeriksaan laboratorium dasar, autoantibodi, komplemen, penapisan morbiditas penyerta, dan pemeriksaan lain yang disesuaikan dengan indikasi tertentu. Hasil pemeriksaan digunakan untuk menentukan rencana terapi dan pemantauan untuk setiap pasien.<sup>5,19,43</sup>

#### A. Pemeriksaan laboratorium dasar

##### 1. Darah perifer lengkap (DPL) dan laju endap darah (LED)

Pemeriksaan DPL (termasuk hitung jenis leukosit) bertujuan untuk menilai kelainan hematologi secara umum pada LES. Kelainan hematologi pada LES berupa anemia, leukopenia, limfopenia, dan trombositopenia.<sup>37</sup>

Anemia dapat disebabkan oleh beberapa faktor antara lain hemolisis (*immune-mediated disorder*), defisiensi besi, penyakit kronik, dan perdarahan.<sup>37</sup> Anemia hemolitik disebabkan adanya autoantibodi terhadap antigen eritrosit yang dapat diketahui dengan pemeriksaan Coomb.<sup>5,44</sup> Leukopenia, limfopenia, dan trombositopenia dapat disebabkan oleh pembentukan antibodi terhadap antigen permukaan sel.<sup>37,44</sup> Pemeriksaan darah ulangan disesuaikan dengan kondisi pasien.



## 2. Urine lengkap

Pemeriksaan urine lengkap bertujuan mengetahui kelainan seperti proteinuria, hematuria, piuria, dan kelainan sedimen yang dapat menunjukkan keterlibatan ginjal. Jika proteinuria positif, perlu dilakukan pemeriksaan tambahan yaitu perhitungan protein urine 24 jam secara kuantitatif dan/atau rasio protein/kreatinin urine (atau rasio albumin/kreatinin urine).<sup>5,43,45</sup>

## 3. Kimia darah

Pemeriksaan kimia darah awal yang perlu dilakukan pada pasien LES terdiri dari fungsi ginjal (kreatinin), fungsi hati (SGOT dan SGPT), albumin, dan kadar glukosa darah.<sup>5,43,45</sup>

# B. Pemeriksaan autoantibodi

## 1. Antibodi antinuklear (ANA)

Pemeriksaan ANA merupakan pemeriksaan serologi pertama yang diperlukan bagi setiap pasien dengan kecurigaan LES berdasarkan anamnesis, pemeriksaan fisik, dan laboratorium dasar. Pemeriksaan ANA dapat dilakukan dengan *indirect immunofluorescence* (IIF) dan *enzyme-linked immunosorbent assay* (ELISA). Metode *indirect immunofluorescence* dengan substrat sel HEp-2 merupakan baku emas (*gold standard*) dan dinilai mampu mengeliminasi risiko negatif palsu.<sup>46,47</sup>

Hasil pemeriksaan ANA positif merupakan temuan penting yang menunjukkan suatu kondisi autoimun.<sup>44</sup> Hasil pemeriksaan positif dapat ditemukan pada 95-100% pasien LES.<sup>46-49</sup> Namun, hasil pemeriksaan positif juga dapat ditemukan pada populasi normal dan sejumlah penyakit lain, seperti tuberkulosis, *mixed connective tissue disease* (MCTD), artritis reumatoid, dan keganasan dengan persentase mencapai 4-31% pada titer berbeda.<sup>44,46-49</sup> Pada kondisi terbatas, pemeriksaan ANA sebaiknya dilakukan jika pasien memiliki *pretest probability* yang tinggi dan manifestasi klinis yang mendukung karena rendahnya *positive predictive value* (PPV) sebesar 2,1% pada pasien dengan *pretest probability* rendah.<sup>47,50</sup>

Pemeriksaan ANA dinyatakan positif jika nilainya ada di atas nilai referensi masing-masing laboratorium. Pemeriksaan ANA IIF pada LES memiliki sensitivitas dan spesifisitas berbeda sesuai dengan kenaikan titer, yaitu sensitivitasnya cenderung menurun dan spesifisitasnya meningkat.<sup>47-49</sup> Sensitivitas ANA IIF pada titer 1:40 adalah 98,4%; titer 1:80 97,8%; titer 1:160 95,8%; dan titer 1:320 86%. Spesifisitas ANA IIF pada titer 1:40 adalah 66,9%; titer 1:80 74,7%; titer 1:160 86,2%; dan titer 1:320 96,6%. Penelitian tersebut menyimpulkan bahwa titer 1:80 memiliki sensitivitas cukup tinggi untuk kecurigaan terhadap LES.<sup>51</sup> Perlu diingat bahwa pemeriksaan ANA bukan pemeriksaan untuk skrining LES.

Pemeriksaan serologi berikutnya yang perlu dilakukan setelah didapat hasil ANA positif adalah antibodi anti-dsDNA, anti-Sm, anti-Ro/SSA, anti-La/SSB, dan anti-RNP.<sup>5,43</sup> Pemeriksaan tersebut dilakukan dengan mempertimbangkan manifestasi klinis tertentu karena pengeluaran biaya yang besar.<sup>46</sup>

Pada kasus hasil pemeriksaan ANA negatif, pengulangan pemeriksaan dengan segera tidak diperlukan kecuali terdapat kecurigaan kuat terhadap kesalahan pemeriksaan. Pengulangan pemeriksaan perlu dilakukan pada saat ditemukan perubahan manifestasi klinis di masa mendatang mengingat perjalanan dan progresivitas penyakit LES yang dinamis. Pada pasien yang telah terdiagnosis LES dengan hasil pemeriksaan ANA sebelumnya positif maka tidak perlu dilakukan pemeriksaan ulangan secara berkala.<sup>46</sup>

## 2. Antibodi *anti-double stranded DNA* (anti-dsDNA)

Antibodi anti-dsDNA merupakan bagian dari ANA. Pemeriksaan antibodi ini dapat dilakukan dengan beberapa metode, yaitu ELISA, *farr assay*, dan *Crithidia luciliae immunofluorescence test* (CLIFT). Dua metode terakhir lebih disarankan karena memiliki spesifisitas yang lebih baik.<sup>47,52</sup>

Hasil pemeriksaan anti-dsDNA positif ditemukan pada 37-98% pasien LES.<sup>44,52,53</sup> Pemeriksaan anti-dsDNA juga ditemukan positif pada kurang dari 5% populasi penyakit lain, seperti artritis reumatoid, artritis reumatoid juvenil, induksi obat, skleroderma, MCTD, miositis, hepatitis akut yang lama, Graves, Raynaud, dan Sjögren.<sup>48,52</sup> Anti-dsDNA ditemukan positif pada 2,5% populasi normal yang diproduksi oleh sel B karena stimulasi tertentu.<sup>52</sup>

Pemeriksaan anti-dsDNA memiliki sensitivitas 37-57,3% dan spesifisitas 97,4-100% untuk mendiagnosis LES.<sup>47,50</sup> Pemeriksaan ini juga memiliki *positive likelihood ratio* yang tinggi (>10) sehingga mampu meningkatkan *posttest probability* diagnosis LES. Sementara itu, angka *negative likelihood ratio* yang rendah (0,49) menunjukkan bahwa pemeriksaan anti-dsDNA negatif tidak mengeksklusi diagnosis LES.<sup>52,53</sup>

Pemeriksaan antibodi anti-dsDNA bertujuan mengonfirmasi diagnosis LES. Pemeriksaan ini direkomendasikan pada pasien yang memiliki *pretest likelihood*  $\geq 5\%$  dan pemeriksaan ANA positif. Pemeriksaan antibodi anti-dsDNA secara umum tidak dianjurkan jika pemeriksaan ANA negatif kecuali terdapat kecurigaan negatif palsu pada pemeriksaan ANA.<sup>52</sup> Hasil pemeriksaan titer anti-dsDNA bisa mendahului dan berhubungan dengan aktivitas penyakit LES.<sup>54</sup>

## 3. Antibodi anti-Smith, anti-Ro/SSA, anti-La/SSB

### a) Antibodi anti-Smith (anti-Sm)

Antibodi anti-Sm positif dapat mencapai 24,9-40% pada pasien LES. Antibodi anti-Sm berhubungan dengan sejumlah manifestasi klinis, seperti anemia hemolitik, fenomena Raynaud, hipertensi arterial, keterlibatan ginjal, leukopenia, limfopenia, serositis, vaskulitis, dan psikosis.<sup>44,55</sup>

Pemeriksaan antibodi anti-Sm memiliki sensitivitas 7-41% dan spesifisitas 93-100%. Hasil pemeriksaan antibodi anti-Smith positif mampu meningkatkan *posttest probability* diagnosis LES. Oleh karena itu, pemeriksaan antibodi anti-Sm dinilai sangat berguna untuk mendukung diagnosis LES pada pasien dengan kecurigaan kuat berdasarkan manifestasi klinisnya. Hasil pemeriksaan negatif tidak mengeksklusi kemungkinan penyakit LES.<sup>56</sup>

b) Antibodi Anti-Ro dan Anti-La

Antibodi anti-Ro (SS-A) merupakan salah satu antibodi antinuklear yang dapat ditemukan pada 5-11% pasien LES.<sup>57</sup> Penelitian Sánchez-Guerrero J, *et al.* (1996) menemukan prevalensi anti-Ro sebesar 61% pada seluruh pasien LES dan 58% pada pasien LES dengan ANA positif dan anti-dsDNA negatif. Sensitivitas dan spesifitas pemeriksaan antibodi anti-Ro pada pasien LES dengan ANA positif yaitu 61% dan 80%. Sementara itu, sensitivitas dan spesifitasnya pada pasien LES dengan ANA positif dan anti-dsDNA negatif yaitu 58% dan 82%.<sup>58</sup>

Antibodi anti-La (SS-B) ditemukan positif pada 25,7% pasien LES dan berhubungan dengan gambaran klinis tertentu seperti eritema pipi, alopesia, serositis, sindrom Sjögren sekunder, leukopenia, dan peningkatan imunoglobulin IgG dibandingkan pasien LES dengan anti-La negatif ( $p < 0,05$ ). Sensitivitas dan spesifitas pemeriksaan antibodi anti-La pada pasien LES yaitu 25,7% dan 96,7%.<sup>59</sup> Penelitian lain menemukan sensitivitas dan spesifitas pemeriksaan antibodi anti-La pada pasien LES dengan ANA positif adalah 35% dan 88%.<sup>58</sup>

c) Antibodi antifosfolipid (APL)

Pemeriksaan antibodi APL berhubungan dengan aktivitas penyakit secara umum, manifestasi trombosis, kerusakan organ, dan komplikasi kehamilan.<sup>43</sup> Pemeriksaan ini ditemukan positif pada 30-40% pasien LES.<sup>60</sup> Pemeriksaan APL perlu dilakukan pada saat pertama kali, terutama pada pasien yang memiliki riwayat komplikasi kehamilan termasuk abortus berulang atau trombosis arteri dan/atau vena. Hasil pemeriksaan dianggap mengonfirmasi *antiphospholipid syndrome* (APS) bila didapatkan *lupus anticoagulant* (LA), *anticardiolipin* (ACA) (IgG dan IgM), dan/atau *anti-β2-glycoprotein-I antibody* (β2GP1) (IgG dan IgM) positif pada dua kali pemeriksaan (minimal berselang 12 minggu).<sup>61</sup>

### C. Pemeriksaan komplemen

Pasien LES aktif umumnya memiliki kadar komplemen C3 dan C4 yang rendah. Pemeriksaan ini merupakan salah satu pemeriksaan imunologi untuk mendiagnosis LES dan memantau aktivitas penyakit.<sup>20</sup>

Penurunan kadar kedua komplemen C3 dan C4 mempunyai nilai diagnostik yang lebih tinggi dibandingkan hanya penurunan salah satunya saja<sup>61</sup>, sedangkan pada kriteria klasifikasi EULAR/ACR, penurunan keduanya diberikan skor yang lebih besar

dibandingkan penurunan salah satunya.<sup>21</sup> Kriteria yang lebih lama, SLICC 2012, belum membedakan peningkatan kedua kadar komplemen atau hanya salah satu. Penurunan salah satu komplemen saja dianggap telah memenuhi kriteria.<sup>20</sup>

Pemeriksaan C3 memiliki sensitivitas 75% dan C4 sebesar 41% serta spesifisitas keduanya 71% dalam menilai kekambuhan ginjal.<sup>54</sup>

#### **D. Pemeriksaan penapisan penyakit komorbid**

Prevalensi osteoporosis di antara pasien LES mencapai 4-24% dan meningkat menjadi 10-20% pada kelompok pasien premenopaus. Pasien LES memiliki faktor risiko tambahan mengalami osteoporosis yang berasal dari penggunaan terapi glukokortikoid dan terapi lain yang mempengaruhi massa tulang serta penurunan vitamin D akibat menghindari paparan sinar matahari.<sup>43</sup> Pada kondisi LES tertentu dapat dilakukan pemeriksaan kadar vitamin D dan *bone mineral density* (BMD).<sup>61</sup>

Insiden HIV, HBV, dan HCV tidak ditemukan meningkat pada pasien LES. Namun, risiko reaktivasi infeksi dapat terjadi karena penggunaan terapi immunosupresif, seperti glukokortikoid. Oleh karena itu, pasien yang memiliki faktor risiko personal memerlukan skrining HIV, HBV, dan HCV sebelum memulai terapi.<sup>43</sup>

Pasien LES juga memiliki risiko peningkatan insiden TB menurut *US Center for Disease Control and Prevention* (CDC).<sup>43</sup> Pasien direkomendasikan untuk skrining TB paru dan ekstra paru melalui anamnesis, pemeriksaan fisik, dan pemeriksaan penunjang (antara lain foto toraks, pemeriksaan sputum BTA, dan/atau Tes Cepat Molekuler) sebelum memulai kortikosteroid dan immunosupresan.

Pemeriksaan lain yang perlu dipertimbangkan adalah profil lipid, vitamin D, dan *c-reactive protein* (CRP) kuantitatif. Pemeriksaan kimia darah lainnya disesuaikan dengan kondisi pasien, misalnya pada pasien dengan kecurigaan miositis perlu diperiksa kreatin kinase (CK) dan laktat dehidrogenase (LDH).<sup>5,43,45</sup>

#### **E. Pemeriksaan penunjang lain**

Pemeriksaan penunjang lain yang rutin dikerjakan adalah foto polos toraks dan EKG. Penelitian Bourré-Tessier J, *et al.* (2015) menunjukkan bahwa kelainan EKG pada LES awitan baru meliputi fibrilasi atrium, kompleks prematur atrium, kontraksi prematur ventrikel, blok atrioventrikular, hipertrofi ventrikel kiri atau kanan, gangguan konduksi ventrikel, perubahan segmen ST, serta pemanjangan *heart rate corrected QT* (QTc) dan *QT dispersion* (QTd).<sup>63</sup>

Sementara itu, pemeriksaan lain yang dilakukan sesuai dengan keterlibatan organ tertentu terdiri dari<sup>5</sup>:

1. Kulit atau membran mukosa oral: biopsi (histologi, imunofluoresensi)
2. Sendi: foto polos konvensional, ultrasonografi muskuloskeletal, MRI
3. Otot: kreatinin kinase, elektromiografi (EMG), MRI, biopsi otot
4. Ginjal: ultrasonografi, biopsi ginjal
5. Jantung: ekokardiografi, kateterisasi jantung, MRI jantung, skintigrafi miokardium, angiografi koroner
6. Paru: foto toraks, *high-resolution computed tomography* (HRCT) bila ada kecurigaan keterlibatan parenkim paru, uji faal paru (spirometri, *diffusing capacity of the lung for carbon monoxide*/DLCO) jika diperlukan, *bronchoalveolar lavage* (BAL) sesuai indikasi
7. Mata: funduskopi, pemeriksaan tertentu pada pasien dengan obat antimalaria
8. Sistem saraf pusat dan perifer: elektroensefalografi (EEG), *magnetic resonance imaging* (MRI), CT scan, analisis cairan serebrospinal, angiografi, pemeriksaan neuropsikiatri, pemeriksaan konduksi saraf

Biopsi kulit perlu dilakukan untuk menegakkan diagnosis pada pasien LES, terutama jika tidak ditemukan kriteria klinis lainnya. Hasil biopsi menunjukkan perubahan kulit yang merupakan karakteristik penyakit lupus pada sebagian besar pasien.<sup>27</sup>

*Lupus band test* (LBT) merupakan pemeriksaan biopsi kulit di area nonlesi yang tidak terpapar sinar matahari untuk melihat adanya deposisi IgG, IgA, dan IgM di sepanjang lapisan dermoepidermal. Deposisi imunoglobulin dan/atau komplemen di lapisan dermoepidermal merupakan gambaran histopatologis dari lupus eritematosus. LBT ditemukan positif pada 70% pasien dengan berbagai macam lesi lupus eritematosus jika pemeriksaan dilakukan di area kulit yang tampak normal. Sementara itu, LBT ditemukan positif pada 80% pasien jika pemeriksaan dilakukan di area lesi. Hampir semua pasien dengan keterlibatan renal memiliki hasil LBT positif.<sup>27</sup>

## BAB V

### PENGELOLAAN PASIEN LES

#### Rekomendasi:

- Pengelolaan pasien LES terdiri dari edukasi, program rehabilitasi, serta terapi nonfarmakologi dan farmakologi.
- Kortikosteroid merupakan lini pertama terapi LES. Perlu diperhatikan indikasi, dosis, dan lama pemberian untuk meminimalkan efek samping.
- Terapi pendamping (*sparing agent*) diberikan untuk mengontrol aktivitas penyakit serta mengurangi kebutuhan dan efek samping kortikosteroid.
- Target pengelolaan pada LES adalah mencapai remisi atau *lupus low disease activity state* dan mencegah kekambuhan.

Pengelolaan pasien LES memerlukan pendekatan holistik yang meliputi edukasi, program rehabilitasi, dan terapi medikamentosa. Target pengelolaan LES adalah mencapai remisi dan mencegah kekambuhan. Jika remisi tidak dapat dicapai maka target pengelolaan adalah mencapai *lupus low disease activity state* (LLDAS) pada seluruh sistem organ. Tujuan jangka panjang pengelolaan pasien LES adalah mencegah kerusakan organ, menghambat komorbiditas, menghindari atau mengurangi risiko toksisitas obat, dan menjaga kualitas hidup tetap optimal.<sup>64,65</sup>

#### A. Edukasi

Edukasi kepada pasien merupakan hal yang tidak terpisah dari tatalaksana LES. Seluruh pasien yang baru didiagnosis LES atau baru menjalani pengobatan harus mendapat edukasi dari tenaga kesehatan. Edukasi juga sebaiknya melibatkan keluarga pasien.<sup>64</sup> Materi edukasi yang harus disampaikan dokter pada pasien LES antara lain:

1. Penjelasan mengenai LES dan organ tubuh yang terlibat<sup>64</sup>
2. Pola hidup sehat
  - a) Aktivitas fisik dan olahraga  
Pada saat aktivitas penyakit lupus tinggi, pasien diminta beristirahat. Jika terdapat perbaikan, pasien LES direkomendasikan untuk tetap beraktivitas. Aktivitas fisik dan olahraga dapat membantu mengurangi gejala kelelahan, gangguan tidur, dan risiko kardiovaskular pada pasien LES. Jenis olahraga yang direkomendasikan antara lain berenang, berjalan kaki, bersepeda, dan aerobik *low impact*.<sup>64</sup> Olahraga dilakukan secara berkesinambungan sesuai dengan aktivitas penyakit.<sup>66</sup>

- b) Nutrisi  
Pasien LES perlu diberi nutrisi optimal yang terdiri dari kalori, protein, lemak tidak jenuh, dan mikronutrien. Bagi pasien dengan berat badan berlebih dan berisiko kardiovaskular direkomendasikan untuk dilakukan restriksi kalori.<sup>67,68</sup> Pada pasien dengan nefritis lupus, nutrisi disesuaikan dengan diet untuk gangguan ginjal.

### 3. Kesehatan perempuan

a) Perencanaan kehamilan

Pasien LES dapat merencanakan kehamilan setelah  $\geq 6$  bulan berada pada fase remisi karena berkaitan dengan prognosis yang lebih baik untuk ibu dan janin.<sup>69,70</sup>

b) Penggunaan obat-obatan dalam kehamilan

- Penggunaan metotreksat, siklofosfamid, dan mikofenolat harus dihentikan selama  $\geq 3$  bulan sebelum merencanakan kehamilan. Obat antiinflamasi nonsteroid (OAINS) tidak boleh diberikan pada trimester tiga kehamilan.<sup>69</sup>
- Hidroksiklorokuin, azatioprin, siklosporin A, dan takrolimus dapat digunakan selama kehamilan dengan mempertimbangkan manfaat dan risiko.<sup>71</sup>
- Harap berkonsultasi dengan dokter spesialis untuk panduan penggunaan obat-obatan LES selama kehamilan.  
Penjelasan lebih lanjut dapat dilihat pada bab **Lupus pada Keadaan Khusus**

c) Penapisan keganasan

Pasien LES perempuan memiliki risiko keganasan payudara, ovarium, dan endometrium yang sama dengan populasi umum, sehingga penapisan keganasan sesuai dengan rekomendasi pada populasi umum.<sup>71</sup>

d) Metode kontrasepsi

- Metode kontrasepsi yang dapat digunakan untuk seluruh pasien wanita dengan LES adalah *intrauterine device* (IUD).<sup>71</sup>
- Penggunaan kondom memiliki efektivitas 90%.<sup>72</sup>
- Pada pasien wanita dengan antibodi antifosfolipid positif, penggunaan kontrasepsi hormonal kombinasi harus dihindari.<sup>71</sup>
- Kontrasepsi hormonal yang hanya mengandung progestin (pil, injeksi, IUD, atau implan) tidak dikontraindikasikan untuk pasien LES dan/atau APS, tetapi harus memperhitungkan risiko trombosis.<sup>71</sup>

### 4. Hal-hal yang harus dihindari

- a) Aktivitas merokok dan paparan asap rokok dari orang lain<sup>64,73</sup>

- b) Paparan terhadap sinar matahari berlebih  
Pasien harus diedukasi menggunakan tabir surya (UV-A dan UV-B, SPF  $\geq$ 30) setidaknya 15 menit sebelum beraktivitas di luar ruangan dan mengenakan pakaian yang dapat melindungi dari paparan sinar matahari.<sup>64</sup>
- 5. Pemantauan ke dokter  
Pemantauan pasien bergantung pada aktivitas penyakit. Pada pasien dengan penyakit aktif pemantauan dilakukan lebih sering, setidaknya setiap bulan. Pada pasien dengan aktivitas penyakit yang sudah terkendali, waktu pemantauan dapat diperpanjang sampai tiga bulan.<sup>61</sup>
- 6. Mengenali gejala-gejala kekambuhan  
Pasien LES harus diberikan edukasi mengenai tanda-tanda kekambuhan, seperti demam, penurunan berat badan, ruam baru, kerontokan rambut yang bertambah, nyeri dan pembengkakan sendi, serta lesi oral baru.<sup>61</sup>

## **B. Program rehabilitasi**

Pada pasien LES, kapasitas aerobik menurun sekitar 30-40%. LES berkaitan dengan kelelahan, risiko kardiovaskular, obesitas, gejala muskuloskeletal, gangguan tidur, dan penurunan kualitas hidup. Pasien LES harus didorong untuk tetap aktif secara fisik dan berolahraga. Olahraga bertujuan untuk menguatkan otot dan meningkatkan ketahanan fisik tanpa menambah stres pada sendi. Jenis olahraga yang dapat direkomendasikan antara lain berjalan kaki, latihan aerobik ringan, berenang, dan bersepeda. Penggunaan alat khusus untuk melindungi sendi, seperti *splint*, dapat dilakukan jika dibutuhkan.<sup>61,74</sup>

## **C. Terapi medikamentosa LES nonrenal**

Terapi LES nonrenal terdiri dari terapi awal dan terapi pemeliharaan. Terapi awal bertujuan untuk mengurangi inflamasi sistemik dan mencapai remisi. Terapi pemeliharaan merupakan tahapan setelahnya, yang bertujuan untuk mempertahankan remisi dan mengurangi risiko kekambuhan.<sup>61,74</sup> Secara umum, pemberian kortikosteroid ataupun immunosupresan disesuaikan dengan derajat penyakit LES yang paling berat pada pasien.

1. LES Derajat Ringan (SLEDAI 1-5 atau MEX-SLEDAI 2-5)<sup>61,65,75</sup>
  - a) Obat-obatan yang dapat digunakan pada LES derajat ringan adalah antimalaria, kortikosteroid, OAINS, metotreksat, dan tabir surya.
  - b) Kortikosteroid untuk LES derajat ringan dapat diberikan secara topikal untuk kelainan kulit. Pada saat menentukan kortikosteroid topikal yang tepat, harus



diperhatikan potensi kortikosteroid dan sediannya. Potensi kortikosteroid tergantung area kulit. Pada area yang tipis (wajah), digunakan kortikosteroid potensi rendah, seperti flusinolone asetonid 0,01% atau hidrokortison butirat 1%. Kortikosteroid yang digunakan untuk badan dan ekstremitas adalah potensi sedang, seperti triamsinolon asetonid atau betametason valerat. Area yang tebal (seperti kulit kepala, telapak tangan, telapak kaki) dapat digunakan kortikosteroid potensi tinggi seperti klobetasol propionat. Pemilihan bentuk sediaan kortikosteroid untuk badan digunakan krim atau salep, sedangkan untuk kulit kepala digunakan solusio. Lupus diskoid biasanya memberikan respon yang baik dengan pemberian kortikosteroid intralesi.

- c) Kortikosteroid intraartikular (IA) dapat diberikan untuk artritis.
  - d) Kortikosteroid oral (prednisolon  $\leq 20$  mg/hari atau setara) diberikan apabila penggunaan kortikosteroid topikal atau IA tidak memberikan respons atau tidak memungkinkan. Kortikosteroid oral diberikan maksimal selama dua minggu dan diturunkan dosisnya secara cepat, dilanjutkan dengan dosis pemeliharaan (prednisolon  $\leq 7,5$  mg/hari).
  - e) Antimalaria (hidroksiklorokuin atau klorokuin) diberikan pada semua pasien LES kecuali terdapat kontraindikasi.
  - f) Metotreksat terutama digunakan untuk mengontrol artritis dan ruam kulit pada lupus serta berperan sebagai *steroid-sparing agent*.
  - g) OAINS dapat digunakan sebagai terapi simptomatik jangka pendek (beberapa hari sampai beberapa minggu) untuk mengatasi keluhan nyeri sendi, nyeri otot, atau demam pada lupus.
2. LES Derajat Sedang (SLEDAI 6-12 atau MEX-SLEDAI 6-9)<sup>61,65</sup>
- a) Diperlukan prednisolon oral dengan dosis lebih tinggi ( $\leq 0,5$  mg/kgBB/hari atau setara) daripada yang digunakan pada LES derajat ringan **atau** penggunaan metilprednisolon IV ( $\leq 250$  mg selama 1-3 hari) dilanjutkan prednisolon oral  $\leq 0,5$  mg/kgBB/hari (**Tabel 5.1**). Dosis kortikosteroid kemudian diturunkan bertahap sesuai dengan perbaikan aktivitas penyakit sampai ke dosis terendah ( $\leq 7,5$  mg/hari) atau dihentikan jika efek *steroid-sparing agent* telah muncul dalam beberapa minggu/bulan.
  - b) Kortikosteroid diberikan bersama dengan imunosupresan dan antimalaria untuk mengontrol aktivitas penyakit. Imunosupresan dan antimalaria bermanfaat sebagai *steroid-sparing agent*.
  - c) Imunosupresan yang dapat digunakan antara lain metotreksat, azatioprin, mofetil mikofenolat, asam mikofenolat, siklosporin, dan penghambat kalsineurin lainnya (takrolimus) sesuai dengan organ yang terlibat.
  - d) Pada kasus refrakter dapat dipertimbangkan penggunaan belimumab atau rituksimab.

**Tabel 5.1 Tatalaksana LES nonrenal berdasarkan derajatnya<sup>61</sup>**

	LES derajat ringan	LES derajat sedang	LES derajat berat
Terapi awal	Prednisolon oral $\leq 20$ mg/hari selama 1-2 minggu atau Injeksi Metilprednisolon 80-120 mg IM/IA, <b>DAN</b> HCQ $\leq 6,5$ mg/kgBB/hari*, dan/atau MTX 7,5-15 mg/minggu, dan/atau OAINS sesuai gejala	Prednisolon $\leq 0,5$ mg/kgBB/hari dengan atau tanpa injeksi Metilprednisolon $\leq 250$ mg IV/hari selama 3 hari, <b>DAN</b> AZA 1,5-2,0 mg/kgBB/hari atau MTX 10-25 mg/minggu atau MMF 2-3 g/hari** atau MPA 1,44-2,16 g/hari atau Siklosporin $\leq 2,0$ mg/kgBB/hari, <b>DAN</b> HCQ $\leq 6,5$ mg/kgBB/hari	Prednisolon $\leq 0,5$ mg/kgBB/hari dan injeksi Metilprednisolon 500-750 mg IV/hari selama 3 hari ATAU Prednisolon $\leq 0,75$ -1 mg/kgBB/hari <b>DAN</b> AZA 2-3 mg/kgBB/hari atau MMF 2-3 g/hari** atau MPA 1,44-2,16 g/hari atau Siklosporin $\leq 2,5$ mg/kgBB/hari atau CYC IV*** <b>DAN</b> HCQ $\leq 6,5$ mg/kgBB/hari
Pemeliharaan	Prednisolon $\leq 7,5$ mg/hari, <b>DAN</b> HCQ 200 mg/hari, dan/atau MTX 10 mg/minggu, <b>DAN</b> penggunaan tabir surya dan edukasi agar mengenakan pakaian yang protektif terhadap sinar matahari  <u>Keterangan:</u> Jika keadaan stabil/remisi, ditargetkan untuk menghentikan seluruh obat kecuali HCQ	Prednisolon $\leq 7,5$ mg/hari, <b>DAN</b> HCQ 200 mg/hari, <b>DAN</b> AZA 50-100 mg/hari atau MTX 10 mg/minggu atau MMF 1 g/hari* atau siklosporin 50-100 mg/hari  <u>Keterangan:</u> Jika keadaan stabil/remisi, ditargetkan untuk menghentikan seluruh obat kecuali HCQ Pada kasus refrakter, pemberian belimumab atau rituksimab dapat dipertimbangkan	Prednisolon $\leq 7,5$ mg/hari, <b>DAN</b> HCQ 200 mg/hari, <b>DAN</b> AZA 50-100 mg/hari atau MMF 1,0-1,5 g/hari* atau siklosporin 50-100 mg/hari  <u>Keterangan:</u> Jika keadaan stabil/remisi, ditargetkan untuk menghentikan seluruh obat kecuali HCQ Jika pasien tidak berespons baik dengan imunosupresan, dapat dipertimbangkan pemberian belimumab atau rituksimab.

**Keterangan:** AZA: azatioprin, CYC: siklofosamid, HCQ: hidrosiklorokuin, MMF: mofetil mikofenolat, MTX: metotreksat, OAINS: obat antiinflamasi non-steroid, IA: intraartikular, IM: intramuskular \*atau klorokuin (CQ)  $\leq 3$  mg/kgBB/hari<sup>76</sup>; \*\*dosis 1 g MMF setara dengan asam mikofenolat (MPA) 720 mg<sup>77</sup>; \*\*\*CYC IV dosis 500 mg/2 minggu sebanyak 6 dosis (regimen Euro Lupus) atau 500-1000 mg/m<sup>2</sup> setiap bulan selama 6 bulan (regimen dari *National Institute of Health/NIH*)

3. LES Derajat Berat (SLEDAI >12 atau MEX-SLEDAI 10-13)<sup>61,65</sup>

- a) Pasien dengan LES derajat berat, membutuhkan investigasi menyeluruh untuk mengeksklusi etiologi lain, termasuk infeksi. Tatalaksana tergantung etiologi (inflamasi dan/atau trombosis), menggunakan immunosupresan dan/atau antikoagulan.
- b) Terapi immunosupresan untuk LES berat yang aktif diantaranya metilprednisolon intravena atau prednisolon oral ( $\leq 1$  mg/kgBB/hari atau setara).
- c) Mofetil mikofenolat atau siklofosfamid digunakan pada kasus lupus nefritis dan lupus non-renal yang refrakter.
- d) Terapi biologis seperti belimumab atau rituksimab dapat dipertimbangkan jika pasien tidak berespons baik dengan immunosupresan.
- e) Immunoglobulin intravena dan plasmaferesis dapat dipertimbangkan pada pasien dengan sitopenia refrakter, *thrombotic thrombocytopenic purpura* (TTP), *neuropsychiatric systemic lupus erythematosus* (NPSLE) yang progresif atau refrakter, APS katastroofik.

Jenis obat yang digunakan pada tatalaksana LES nonrenal antara lain kortikosteroid, antimalaria, dan immunosupresan. **Tabel 5.1** dan **Tabel 5.2** merangkum tentang penatalaksanaan LES nonrenal beserta jenis-jenis obat dan dosisnya.

**Tabel 5.2 Jenis obat yang digunakan pada LES beserta dosisnya**<sup>19,61,78,79,80-88</sup>

Jenis obat	Dosis	Evaluasi awal	Penggunaan
Steroid oral dosis rendah: Prednisolon	$\leq 7,5$ mg/hari atau 0,1-0,2 mg/kg/BB	Tekanan darah, kepadatan tulang, glukosa, kalium, kolesterol, trigliserida	Terapi pemeliharaan dan lupus derajat ringan
Steroid oral dosis sedang: Prednisolon	0,2- $\leq 0,5$ mg/kgBB/hari		Lupus derajat sedang dan berat
Steroid oral dosis tinggi: Prednisolon	0,5-1 mg/kg/hari		Lupus derajat berat
Injeksi IV Metilprednisolon	100-250 mg/hari selama 3 hari		Lupus derajat sedang
<i>Pulse therapy</i> Injeksi IV Metilprednisolon	500 mg-1 g/hari selama 3 hari		Lupus derajat berat
OAINS	Tergantung jenis	Tekanan darah, DPL, kreatinin serum, urinalisis, SGOT, SGPT	Artralgia, mialgia, nyeri dada, dan demam.

**Tabel 5.2 Jenis obat yang digunakan pada LES beserta dosisnya (lanjutan)**<sup>19,61,78,79,80-88</sup>

Jenis obat	Dosis	Evaluasi awal	Penggunaan
Antimalaria: HCQ CQ	≤6,5 mg/kgBB/ hari ≤3 mg/kgBB/hari	Funduskopi (usia >40 tahun atau riwayat penyakit mata), DPL, SGOT, SGPT, albumin, kreatinin serum, panel kimia	Kulit, muskuloskeletal, mialgia, demam, <i>fatigue</i> , pleuritis, mencegah perburukan ginjal, <i>steroid-sparing agent</i>
MTX	7,5-25 mg/ minggu	DPL, kreatinin serum, SGOT atau SGPT, albumin, bilirubin, panel kimia, alkalin fosfatase, radiologi toraks (dalam setahun), serologi hepatitis B dan C (pada pasien berisiko tinggi)	Artritis, ruam kulit, vaskulitis, serositis, miositis, dan gejala konstitusional. Diikuti dengan asam folat 1 x 5 mg pada 24 jam setelah pemberian MTX atau 1 mg/hari di luar hari pemberian MTX.
AZA	2-3 mg/kgBB/ hari	DPL, kreatinin serum, SGOT, SGPT, albumin, panel kimia, uji TPMT***	Lupus derajat sedang, mencegah kekambuhan, sebagai <i>steroid-sparing agent</i> . Dapat digunakan sebagai terapi pemeliharaan untuk lupus derajat berat yang telah remisi/perbaikan
MMF	2-3 g/hari	DPL, panel kimia, kreatinin serum, SGOT atau SGPT, radiografi toraks	Lupus derajat sedang/berat, mencegah kekambuhan, sebagai <i>steroid-sparing agent</i>
MPA	1,44-2,16 g/hari		Diberikan untuk pasien yang intoleran terhadap MMF
Siklosporin	≤2,5 mg/kgBB/ hari	Tekanan darah, DPL, profil lipid, kreatinin serum, SGOT, SGPT, bilirubin, albumin, alkalin fosfat	Lupus derajat sedang/berat termasuk sitopenia, mencegah kekambuhan, sebagai <i>steroid-sparing agent</i>
Takrolimus	1-3 mg/hari	Tekanan darah, DPL, profil lipid, kreatinin serum, SGOT, SGPT, bilirubin, albumin, alkalin fosfat	Lupus nefritis
CYC <i>pulse therapy</i> injeksi IV	500 mg setiap 2 minggu, diberikan sebanyak 6 dosis* atau 500-1000 mg/m <sup>2</sup> setiap bulan dalam 6 bulan**	DPL, kreatinin serum, urinalisis, SGOT atau SGPT setiap 1-2 minggu di awal	Lupus derajat berat, termasuk LES neuropsikiatri, mencegah kekambuhan, sebagai <i>steroid-sparing agent</i> .

**Tabel 5.2 Jenis obat yang digunakan pada LES beserta dosisnya (lanjutan)**<sup>19,61,78,79,80-88</sup>

Jenis obat	Dosis	Evaluasi awal	Penggunaan
Rituksimab	375mg/m <sup>2</sup> per minggu sebanyak 4 kali	DPL	Lupus derajat sedang dan berat refrakter, sebagai <i>steroid-sparing agent</i> .
Belimumab	10 mg/kgBB/4 minggu	Riwayat gangguan jiwa sebelumnya, DPL	Lupus derajat sedang dan berat refrakter, mencegah kekambuhan sebagai <i>steroid-sparing agent</i> (bukan pada SLE neuropsikiatri)
IVIG	400 mg/kgBB/hari selama 5 hari setiap bulan selama 6-24 bulan atau 2x1 g/kg dilanjutkan 400 mg/kgBB/bulan selama 6 bulan atau sampai remisi	DPL, kreatinin serum, BUN	LES derajat berat refrakter (termasuk sindrom antifosfolipid katastropik).
Plasmaferesis	3x60 mL/kg****	-	LES derajat berat yang refrakter, TTP, APS katastropik
Tabir surya (UV-A dan UV-B)	SPF ≥30	-	Mencegah ruam kulit akibat sinar UV (termasuk lupus diskoid dan <i>subacute cutaneous lupus</i> ).

**Keterangan:** AZA: azatioprin, CYC: siklofosamid, CQ: klorokuin, HCQ: hidroksiklorokuin, MMF: mofetil mikofenolat, MPA: asam mikofenolat, MTX: metotreksat, OAINS: obat antiinflamasi non-steroid, IVIG: *intravenous immunoglobulin*, IA: intraartikular, IM: intramuskular  
 \*EURO Lupus; \*\*Berdasarkan rekomendasi *British Society for Rheumatology* (BSR); \*\*\*TPMT : Thiopurine Methyltransferase; \*\*\*\*Berdasarkan protokol tersinkronasi dari *Lupus Plasmapheresis Study Group*

#### D. Profil farmakologi obat

##### 1. Kortikosteroid

Kortikosteroid digunakan pada terapi awal dan terapi pemeliharaan pada sebagian besar kasus LES. Kortikosteroid harus digunakan secara hati-hati dengan dosis minimal yang efektif karena berkaitan dengan efek samping dan kerusakan organ. Sebuah penelitian kohort menyebutkan bahwa pasien yang mendapat kortikosteroid

dengan dosis prednisolon  $\geq 7,5$  mg/hari atau setara mengalami peningkatan risiko kerusakan organ sebesar 1,7 kali dibandingkan pasien yang mendapat dosis  $< 7,5$  mg/hari.<sup>89</sup>

Protokol pemberian kortikosteroid untuk induksi dan pemeliharaan remisi sangat bervariasi mulai dari dosis tinggi (0,5-1 mg/kg/hari), sedang (0,2-0,5 mg/kg/hari), dan rendah (0,1-0,2 mg/kg/hari). Kortikosteroid dosis *pulse* 500-1000 mg IV per hari selama 3-5 hari diberikan pada aktivitas penyakit berat untuk mengontrol penyakit lebih cepat. Efek samping pemberian kortikosteroid antara lain infeksi, diabetes, hipertensi, katarak, osteoporosis, dan sindrom Cushing. Efek kortikosteroid terhadap *bone mineral density* (BMD) dapat terjadi lebih awal. Risiko fraktur ditemukan sebesar 20% dengan dosis harian prednisolon  $\leq 5$  mg dan 60% dengan dosis harian  $\geq 20$  mg sehingga disarankan agar mendapat suplemen kalsium dan vitamin D. Selain itu dipertimbangkan terapi antiosteoporosis.<sup>79</sup>

Terdapat berbagai jenis kortikosteroid berdasarkan waktu kerja dan sediaannya. Pemilihan jenis, dosis, dan sediaan kortikosteroid bergantung pada beberapa faktor diantaranya aktivitas penyakit, organ yang terlibat, serta faktor individu.<sup>90</sup>

**Tabel 5.3 Profil farmakologi kortikosteroid<sup>90</sup>**

Jenis steroid	Dosis ekuivalen (mg)	Waktu paruh plasma (menit)	Waktu paruh biologis (jam)	Efek anti-inflamasi relatif	Efek mineralokortikoid relatif	Ikatan protein
<b>Kerja pendek</b>						
Kortison	25	30	8-12	0,8	0,8	Tidak ada
Kortisol	20	90-120	8-12	1	1	Sangat tinggi
<b>Kerja menengah</b>						
Metilprednisolon	4	>180	12-36	5	0,5	Tidak ada
Prednisolon	5	200	12-36	4	0,6	Tinggi
Prednison	5	200	12-36	4	0,6	Sangat tinggi
Triamsinolon	4	200	12-36	5	0	Tinggi
<b>Kerja panjang</b>						
Deksametason	0,75	180-270	48	25	0	Tinggi
Betametason	0,65	180-300	48	25	0	Tinggi

**Keterangan:** tidak dianjurkan menggunakan steroid kerja panjang untuk penggunaan jangka panjang

### Penurunan dosis dan penghentian kortikosteroid

Penggunaan kortikosteroid jangka panjang dapat menyebabkan supresi pada aksis hipotalamus-pituitari-adrenal (HPA). Efek ini muncul pada waktu yang berbeda-beda pada setiap individu, tergantung dosis steroid dan sensitivitas tubuh terhadap kortikosteroid. Diperkirakan dosis prednisolon  $\geq 7,5$  mg/hari atau setara selama tiga minggu dapat menyebabkan insufisiensi adrenal apabila steroid dihentikan secara langsung, sehingga penurunan dosis kortikosteroid harus dilakukan secara perlahan-lahan.<sup>90</sup>

Pada pasien LES yang telah menunjukkan perbaikan pada aktivitas penyakit atau remisi, kortikosteroid umumnya diturunkan hingga mencapai dosis minimal yang masih efektif dan selanjutnya diusahakan untuk menghentikan kortikosteroid.<sup>90</sup> Penurunan dosis kortikosteroid dapat dimulai setelah 1-2 minggu pemberian (dengan respons positif) atau jika agen sitotoksik telah ditambahkan dalam regimen terapi.<sup>91</sup>

Penurunan dosis steroid harus dilakukan secara hati-hati dan tidak boleh dilakukan terlalu cepat atau terlalu lambat, karena berhubungan dengan kekambuhan, gejala *withdrawal*, atau peningkatan toksisitas steroid. Jika pada proses penurunan dosis steroid pasien mengalami kekambuhan, dosis harus ditingkatkan hingga dosis efektif awal selama beberapa minggu sebelum proses penurunan dosis dimulai kembali.<sup>90</sup>

Tidak ada panduan khusus yang membahas tentang tatacara penurunan dosis steroid. Pada pasien yang mengonsumsi steroid dalam dosis terbagi, tindakan awal adalah mengubah frekuensi konsumsi obat menjadi dosis tunggal di pagi hari. Setelah fase tersebut, dosis diturunkan perlahan, bergantung pada dosis awal steroid, aktivitas penyakit, respons pasien terhadap steroid dan reaksi pasien selama proses penurunan dosis. Penurunan dosis dapat dilakukan dengan cara mengurangi dosis sebesar 5-10% per minggu sampai dosis 0,25 mg/kgBB/hari, selanjutnya diturunkan lebih lambat sampai tercapai dosis pemeliharaan. Hal ini berbeda pada setiap individu. Metode penurunan dosis steroid secara lambat memiliki risiko insufisiensi adrenal yang lebih rendah.<sup>90,91</sup>

## 2. OAINS

Pasien LES sering menggunakan OAINS untuk mengobati artralgia, kelelahan, mialgia, serositis, sinovitis, nyeri jaringan lunak, dan nyeri kepala. Pemberian OAINS terhadap 925 pasien LES pada praktik klinis sehari-hari dilaporkan mencapai 77% meskipun penggunaannya pada kelompok pasien ini belum disetujui oleh *Food and Drug Administration* (FDA) di Amerika Serikat. Beberapa obat dari golongan ini yang sering digunakan antara lain naproksen dan ibuprofen.<sup>92-94</sup>

Beberapa penelitian terdahulu menemukan efektivitas OAINS pada pasien LES antara lain mampu memperbaiki kondisi lupus subakut, menginduksi remisi pada 39% pasien yang diberi kombinasi aspirin dan tirah baring, serta memperbaiki kondisi klinis pada 69% pasien yang diberi ibuprofen.<sup>93</sup> Pemberian OAINS selektif COX-2, celecoxib, dari sebuah telaah literatur diketahui aman dan efektif pada pasien LES yang didominasi gejala muskuloskeletal dengan sedikit keterlibatan organ yang berat.<sup>94</sup>

OAINS dapat diberikan dengan hati-hati pada LES ringan untuk mengontrol beberapa gejala (artralgia, demam, mialgia) setelah mempertimbangkan manfaat dan risikonya sebab meningitis aseptik, reaksi alergi, serta toksisitas ginjal dan hati dilaporkan meningkat pada pasien LES. Risiko gagal ginjal akut pada pasien nefritis lupus perlu diwaspadai sehingga pemberian OAINS sebaiknya dihindari jika terdapat keterlibatan ginjal. Kewaspadaan pemberian OAINS juga diperlukan pada kehamilan.<sup>61</sup>

### 3. Antimalaria

Penggunaan obat antimalaria hidroksiklorokuin dan klorokuin memiliki efek positif bagi pasien LES, yaitu meningkatkan kesintasan dan remisi, menurunkan aktivitas penyakit dan infeksi, memberi dampak positif terhadap profil lipid, mencegah trombosis, dan mencegah kegagalan organ.<sup>61,95</sup> Hidroksiklorokuin juga diketahui memiliki efek meningkatkan BMD.<sup>95</sup>

Pemberian antimalaria perlu dipertimbangkan untuk semua pasien LES, dengan memperhatikan efek samping dan komorbiditas pasien. Antimalaria bisa dilanjutkan apabila pasien sedang hamil atau menyusui.<sup>61,65,95</sup>

Dosis hidroksiklorokuin yang dapat diberikan adalah  $\leq 6,5$  mg/kgBB/hari, sedangkan dosis klorokuin adalah  $\leq 3$  mg/kgBB/hari.<sup>61,76</sup> Klorokuin basa 150 mg setara dengan dosis klorokuin fosfat 250 mg atau klorokuin sulfat 200 mg. Umumnya, klorokuin diberikan dengan dosis 250 mg/hari. Klorokuin merupakan alternatif lain yang dapat diberikan apabila hidroksiklorokuin tidak tersedia atau tidak dapat ditoleransi, meskipun efek samping toksisitas retina harus lebih diperhatikan.

Pemberian terapi antimalaria dapat menyebabkan toksisitas pada retina. Penelitian epidemiologi menemukan bahwa prevalensi retinopati akibat penggunaan hidroksiklorokuin jangka panjang (setidaknya lima tahun) adalah 7,5%.<sup>96</sup> Toksisitas retina tidak dapat diobati, tetapi penglihatan sentral dapat dipertahankan bila kerusakan dapat dideteksi sebelum terjadi perubahan pada lapisan epitel pigmen retina (RPE). Tujuan skrining retinopati adalah mengenali tanda-tanda definitif toksisitas sedini mungkin untuk mencegah kehilangan tajam penglihatan.<sup>80</sup>



**Tabel 5.4 Pemeriksaan mata pada evaluasi awal dan lanjutan<sup>60</sup>**

Evaluasi awal	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Data dasar berupa pemeriksaan tajam penglihatan dengan koreksi, tes penglihatan warna, dan tes kontras sensitivitas</li> <li>• Pemeriksaan fundus pada makula untuk menyingkirkan penyakit retina lain yang sudah ada sebelumnya (dilakukan dalam satu tahun penggunaan HCQ)</li> <li>• Pemeriksaan lapang pandang otomatis dan SD OCT dilakukan jika terdapat makulopati, seperti lesi makula atau glaukoma*</li> </ul>
Evaluasi lanjutan	Pemeriksaan tahunan dengan modalitas skrining sesuai <b>Tabel 5.5</b> . Pemeriksaan tersebut dilakukan setelah 5 tahun penggunaan HCQ/CQ atau lebih cepat apabila memiliki faktor risiko mayor ( <b>Tabel 5.6</b> )

**Keterangan:** CQ: klorokuin; HCQ: hidroksidoroquin; SD OCT: *spectral domain optical coherence tomography*

\*Pemeriksaan ini tidak harus dilakukan bila tidak ada abnormalitas pada retina. Bila sudah ada abnormalitas, pemeriksaan ini bisa menjadi pedoman untuk skrining selanjutnya dan menjadi dasar untuk edukasi untuk pasien dan dokter penanggung jawab mengenai penyesuaian dosis dan pentingnya skrining untuk penggunaan obat jangka panjang.

**Tabel 5.5 Modalitas skrining mata<sup>60</sup>**

Modalitas skrining mata yang dianjurkan	Modalitas skrining mata yang tidak direkomendasikan
Tes utama (lebih ideal bila dilakukan keduanya) <ul style="list-style-type: none"> <li>• Lapang pandang otomatis</li> <li>• SD OCT</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Pemeriksaan fundus, kerusakan fotoreseptor sudah terjadi jauh sebelum kerusakan yang kasat mata terjadi. Makulopati <i>Bull's eye</i> terjadi saat sel epitel pigmen retina sudah mengalami kerusakan berat.</li> <li>• <i>Time domain</i> OCT, resolusi tidak cukup untuk mendeteksi perubahan toksik dini.</li> <li>• Foto fundus angiografi fluoresen, hanya dapat mendeteksi defek sel epitel pigmen retina lebih lanjut.</li> <li>• <i>ERG full-field</i>, hanya dapat mendeteksi defek sel epitel pigmen retina lebih lanjut.</li> <li>• <i>Amsler grid</i>, pemeriksaan tidak dapat diandalkan untuk mendeteksi skotoma dini.</li> <li>• Pemeriksaan penglihatan warna, pemeriksaan tidak sensitif maupun spesifik.</li> <li>• EOG, pemeriksaan ini belum divalidasi sebagai tes skrining yang dapat diandalkan.</li> </ul>
Tes lainnya (bila diperlukan atau bila tersedia) <ul style="list-style-type: none"> <li>• ERG multifokal</li> <li>• Foto fundus autofluoresen</li> </ul>	

**Keterangan:** ERG: elektroretinogram; EOG: elektrookulogram; SDOCT: *spectral domain optical coherence tomography*

**Tabel 5.6 Faktor risiko mayor pada toksisitas retinopati<sup>97</sup>**

Dosis harian	
HCQ	>5,0 mg/kg BB
CQ	>2,3 mg/kg BB
Durasi penggunaan	>5 tahun, anggap tidak ada faktor risiko lain
Penyakit ginjal	Laju filtrasi glomerular subnormal
Obat lain	Penggunaan bersamaa tamoksifen
Penyakit makula	Dapat memengaruhi skrining dan kerentanan terhadap HCQ/CQ

**Keterangan:** CQ: klorokuin; HCQ: hidroksiklorokuin

**Tabel 5.7 Panduan penggunaan antimalaria dan pemantauannya<sup>97</sup>**

Jenis antimalaria	Sediaan dosis	Dosis	Dosis pada gangguan ginjal	Dosis pada gangguan hepar	Pemantauan
HCQ	200 mg	Pemberian 200-400 mg/hari dan maksimal 6,5 mg/kgBB/hari	Gunakan dengan hati-hati	Gunakan dengan hati-hati	Darah lengkap, fungsi ginjal, dan fungsi hati setiap 3 bulan. Pemeriksaan mata setelah 5 tahun penggunaan obat atau lebih cepat bila ada faktor risiko mayor
CQ	250 mg*	250 mg/hari. Pada keadaan berat dapat diberikan 500 mg/hari selama dua bulan, dosis diturunkan bertahap	Jika CrCl <10 ml/menit, kurangi dosis menjadi 50% dosis awal	Gunakan dengan hati-hati	Darah lengkap, fungsi ginjal, dan fungsi hati setiap 3 bulan. Pemeriksaan mata setelah 5 tahun penggunaan obat atau lebih cepat bila ada faktor risiko mayor

**Keterangan:** CQ: klorokuin; HCQ: hidroksiklorokuin; \*sediaan klorokuin fosfat  
Penggunaan kuinakrin dapat dipertimbangkan sebagai alternatif pada kasus toksisitas retina akibat hidroksiklorokuin atau manifestasi kulit<sup>65</sup>, tetapi obat ini belum tersedia di Indonesia.

#### 4. Obat immunosupresan

Obat immunosupresan digunakan dalam tatalaksana LES karena efek immunosupresi dan immunomodulasi yang dimilikinya. Obat immunosupresan juga dapat mengurangi inflamasi, mencegah perburukan keterlibatan organ, dan agar dosis steroid dapat dikurangi (*steroid-sparing agent*) untuk fase pemeliharaan.<sup>81</sup>

Dosis immunosupresan disesuaikan dengan derajat LES. Umumnya, obat immunosupresan diberikan dalam dua fase, yaitu fase awal dan fase lanjut. Fase awal (terapi induksi) diberikan untuk mengontrol aktivitas imunologi, mengurangi aktivitas penyakit, dan mengurangi kerusakan jaringan. Fase lanjut (terapi pemeliharaan) diberikan untuk periode waktu yang lebih panjang dalam dosis yang lebih rendah untuk mempertahankan remisi dan mencegah kekambuhan.<sup>81</sup>

Contoh immunosupresan yang digunakan dalam terapi LES antara lain golongan *alkylating agents* (misalnya siklofosamid), penghambat sintesis nukleotida (misalnya azatioprin, mofetil mikofenolat atau asam mikofenolat), dan penghambat kalsineurin (misalnya siklosporin dan takrolimus).<sup>81</sup> Pemilihan obat immunosupresan tergantung dari manifestasi penyakit, usia pasien, potensi kehamilan, keamanan, dan biaya.<sup>65</sup>

Indikasi penggunaan immunosupresan secara umum adalah<sup>81</sup>:

- keterlibatan organ mayor (**Tabel 5.8**) atau keterlibatan ekstensif kulit atau organ lainnya yang refrakter terhadap terapi lain, atau keduanya
- kegagalan respons terhadap kortikosteroid atau penurunan dosis kortikosteroid (sebagai *steroid-sparing agent*).

**Tabel 5.8 Indikasi penggunaan immunosupresan pada keterlibatan organ mayor<sup>81</sup>**

Organ Terlibat	Patologi
Ginjal	Nefritis proliferatif atau membranosa, atau keduanya
Hematologi	- Trombositopenia berat (trombosit <20.000/mm <sup>3</sup> ) - Sindrom TTP Anemia hemolitik atau aplastik berat, atau neutropenia yang tidak berespons terhadap kortikosteroid
Paru	- Pneumonitis lupus atau DAH atau keduanya
Jantung	- Miokarditis dengan fungsi ventrikular kiri yang menurun - Perikarditis dengan ancaman tamponade jantung
Gastrointestinal	- Vaskulitis abdominal
Sistem saraf	- Myelitis transversa, neuritis optik, psikosis yang refrakter terhadap kortikosteroid, mononeuritis, neuropati perifer berat

**Keterangan:** TTP: *trombotic thrombocytopenic purpura*; DAH: *diffuse alveolar haemorrhage*

a) Metotreksat

Metotreksat (MTX) adalah antagonis asam folat yang menghambat enzim dihidrofolat reduktase. Metotreksat memiliki efek antiinflamasi multipel terkait dengan kemampuannya menstimulasi pelepasan adenosin yang selanjutnya menekan fungsi inflamasi dari neutrofil, makrofag, dan limfosit. Meskipun demikian, mekanisme kerjanya secara pasti pada pasien lupus masih belum diketahui.<sup>98</sup>

Beberapa uji klinis terkontrol menunjukkan bahwa metotreksat relatif aman dan dapat ditoleransi dengan baik, terutama pada LES sedang dengan manifestasi kulit dan muskuloskeletal. Manfaat metotreksat adalah memperbaiki manifestasi ruam, artritis, hipokomplementemia; menurunkan skor SLEDAI atau MEX-SLEDAI; menurunkan rerata dosis prednisolon; dan menghentikan penggunaan siklofosamid. Penggunaan metotreksat memerlukan pemantauan fungsi ginjal, selain darah lengkap dan fungsi hati, sebab risiko toksisitasnya meningkat pada pasien dengan disfungsi ginjal.<sup>98</sup>

b) Azatioprin

Transformasi azatioprin (AZA) menjadi 6-merkaptopurin lalu menjadi asam tiinosinat dan 6-tioguanin yang diintegrasikan ke dalam DNA dan RNA mampu menghambat proliferasi limfosit. Metabolit obat ini diekskresi melalui ginjal sehingga dosisnya perlu disesuaikan dengan bersihan kreatinin. Dosis obat 2-3 mg/kg/hari dibagi dalam 1-3 dosis dan dikonsumsi bersama dengan makanan. Dosis obat diturunkan 25% jika bersihan kreatinin 10-30 mL/menit dan 50% jika bersihan kreatinin <10 mL/menit. Pada pasien hemodialisis, obat diberikan setelah hemodialisis.<sup>81</sup>

Azatioprin dapat diberikan pada LES nonrenal sedang-berat dengan kombinasi kortikosteroid dosis sedang-berat. Efek samping azatioprin meliputi gejala gastrointestinal, peningkatan enzim hati, dan mielotoksik. Pemberian azatioprin bersama dengan alopurinol dan warfarin perlu dihindari karena meningkatkan risiko toksisitas.<sup>81</sup>

c) Mofetil mikofenolat atau asam mikofenolat

Mofetil mikofenolat (MMF) atau asam mikofenolat (MPA) adalah penghambat enzim inosin monofosfat dehidrogenase yang menghambat sintesis guanosisin secara *de novo* tanpa terlibat dalam DNA. Senyawa obat mampu menekan proliferasi limfosit, produksi antibodi, presentasi antigen, migrasi sel dendritik mieloid, dan adhesi molekulnya. Obat mofetil mikofenolat diberikan secara oral dengan dosis 1-3 gram/hari dibagi dalam dua dosis. Dosis asam mikofenolat 360 mg setara dengan mofetil mikofenolat 500 mg. Dosis perlu disesuaikan dengan bersihan kreatinin (maksimal 1 g/hari jika bersihan kreatinin <25 mL/menit). Pemberian obat perlu dihentikan jika hitung leukosit <3500/mm<sup>3</sup> atau neutrofil

<1300/mm<sup>3</sup>. Asam mikofenolat atau mofetil mikofenolat dikontraindikasikan pada kehamilan.<sup>81</sup>

Efek samping obat antara lain mual, muntah, diare, mielotoksik dan leukopenia (terutama pada pasien hipoalbuminemia), infeksi (virus, bakteri, jamur), peningkatan enzim hati, batuk kering, serta dispnea.<sup>81</sup>

d) Siklosporin A

Siklosporin A adalah penghambat kalsineurin yang bekerja dengan cara mencegah defosforilasi faktor nukleus sel T teraktivasi serta transkripsi IL-2 dan sitokin lainnya pada sel T. Siklosporin A menghambat proliferasi sel T, menurunkan presentasi antigen, dan produksi autoantibodi yang diperantarai sel T.<sup>81</sup>

Kadar obat di dalam serum menurun pada kondisi defisiensi empedu, diare, dan hiperkolesterolemia. Pemberian bersama dengan obat lainnya juga dapat meningkatkan (misalnya alopurinol, kolkisin, eritromisin) dan menurunkan (misalnya fenitoin, fenobarbital, rifampin) kadar obat. Metabolit obat diekskresi sebagian besar melalui empedu dan sebagian kecil melalui ginjal.<sup>81</sup>

Efek samping pemberian siklosporin A meliputi gejala gastrointestinal ringan, hirsutisme, hiperplasia gingiva, peningkatan alkalin fosfatase, hiperlipidemia, hiperurisemia, tremor, parestesia, dan miopati. Efek samping yang perlu diwaspadai adalah toksisitas ginjal (seperti hipertensi) dan toksisitas tubular (seperti hipomagnesemia, hiperkalemia, asidosis).<sup>81</sup>

Siklosporin A dapat digunakan pada LES kambuh atau refrakter dengan manifestasi kulit dan hematologi. Dosis pemberiannya 1,5-6 mg/kg/hari dibagi dalam dua dosis dan diminum pada waktu yang sama setiap hari bersama dengan makanan atau di antara waktu makan. Pemberian siklosporin A diketahui mampu menurunkan aktivitas penyakit, titer anti-DNA, sitopenia, dan dosis kortikosteroid. Pemberian obat perlu dihindari pada bersihan kreatinin <60 mL/menit, hipertensi tidak terkontrol, serta penyakit tubulus interstisial tahap lanjut dan atrofi tubulus. Pemberian siklosporin A harus mempertimbangkan kadar obat di dalam darah yaitu <150 ng/mL.<sup>81</sup>

e) Takrolimus

Takrolimus adalah penghambat kalsineurin makrolid yang mekanisme kerjanya serupa dengan siklosporin A. Takrolimus diberikan secara oral dengan dosis 1-3 mg/hari dibagi dalam dua dosis pada waktu yang sama setiap hari selama satu tahun pada LES dengan manifestasi muskuloskeletal, kulit, dan nefritis. Pemberian obat perlu dihindari pada bersihan kreatinin <60 mL/menit, hipertensi tidak terkontrol, serta penyakit tubulus-interstisial tahap lanjut dan atrofi tubulus.<sup>81</sup>

Efek samping obat seperti toksisitas ginjal, hipertensi, dan hiperkolesterolemia lebih jarang dibandingkan dengan siklosporin A. Selain itu, takrolimus dapat menyebabkan gejala neurologi (seperti tremor, parestesia, kecemasan, delirium, kejang) dan diabetes. Pemberian takrolimus perlu memantau kadar terapeutik obat di dalam darah yaitu <6 ng/ml.<sup>81</sup>

f) Siklofosfamid

Siklofosfamid adalah oksazafosforin dengan gugus alkil yang membentuk ikatan kovalen pada DNA. Siklofosfamid mampu menekan produksi antibodi dengan cara menurunkan jumlah sel T dan sel B. Pemberian siklofosfamid secara oral dan injeksi intravena menghasilkan kadar obat dalam plasma yang serupa dengan waktu paruh enam jam. Metabolitnya diekskresi melalui ginjal sehingga dosis pemberiannya perlu disesuaikan dengan bersihan kreatinin.<sup>81</sup>

Pemberian siklofosfamid dapat mengikuti protokol:

- EUROLUPUS<sup>81,84</sup>  
Siklofosfamid *pulse* intravena 500 mg setiap dua minggu sampai enam dosis dengan kombinasi metilprednisolon IV 750 mg pada 3 hari pertama (hari ke-1, 2, 3) dan dilanjutkan terapi pemeliharaan dengan azatioprin. Protokol pemberian dapat dilihat pada bagian **Lampiran 4**.
- *National Institute of Health (NIH)*<sup>81,99,100</sup>  
Siklofosfamid 500-1.000 mg/m<sup>2</sup> setiap bulan selama enam bulan dilanjutkan setiap tiga bulan dengan minimal satu *pulse* setelah remisi dengan kombinasi metilprednisolon *pulse* intravena. Protokol pemberian dapat dilihat pada bagian **Lampiran 4**.

Dosis siklofosfamid diturunkan 25% pada pasien dengan bersihan kreatinin 25-50 mL/menit dan 30-50% pada pasien dengan bersihan kreatinin <25 mL/menit. Sementara itu, dosis untuk lansia lebih dari 65 tahun perlu diturunkan setengahnya. Jika pasien menjalani dialisis, obat sebaiknya diberikan 8-12 jam sebelum dialisis.<sup>81</sup>

Efek samping pemberian siklofosfamid yang umum antara lain mual, muntah, penipisan rambut, dan alopesia reversibel. Efek samping berat dan jarang ditemukan adalah mielotoksik (risiko trombositopenia dan granulositopenia yang menyebabkan infeksi bakteri dan oportunistik), gonad (amenorea), dan kandung kemih (sistitis hemoragik) serta keganasan (sindrom mielodisplasia, leukemia akut, dan limfoma non-Hodgkin terutama dengan pemberian >2-3 tahun dan dosis kumulatif >100 gram). Siklofosfamid dikontraindikasikan pada kehamilan.<sup>81</sup>

Pemberian siklofosfamid dosis *pulse* intravena setiap bulan dengan kombinasi metilprednisolon intravena dan dilanjutkan dengan kortikosteroid oral

efektif untuk menatalaksana lupus nonrenal berat atau refrakter seperti trombositopenia berat (trombosit  $<20.000/\text{mm}^3$ ), anemia hemolitik autoimun, penyakit neurologi, pneumonitis akut, perdarahan alveolar, vaskulitis abdominalis, dan penyakit kulit yang luas.<sup>81</sup>

#### 5. Rituksimab

Rituksimab adalah antibodi anti-CD20 kimerik yang dapat menurunkan kadar sel B tanpa memengaruhi produksi imunoglobulin secara signifikan karena efeknya yang terbatas pada sel pembentuk antibodi (sel plasma). Studi LUNAR pada pasien nefritis lupus kelas III dan IV menunjukkan bahwa pemberian rituksimab mampu meningkatkan kadar komplemen, menurunkan anti-dsDNA, dan meningkatkan respons terapi. Namun, studi EXPLORER pada pasien LES nonrenal menunjukkan tidak adanya perbedaan antara pemberian rituksimab dan plasebo. Rituksimab dapat dijadikan alternatif terapi bagi pasien LES yang tidak berespons terhadap terapi lainnya.<sup>101</sup>

#### 6. Belimumab

Belimumab adalah antibodi monoklonal dari *fully humanized B-lymphocyte activating factor* (BAFF). Belimumab telah digunakan selama lima dekade terakhir pada penatalaksanaan LES. Berdasarkan uji klinis acak terkontrol BLISS-52 dan BLISS-76, pemberian infus belimumab setiap bulan mampu memperbaiki *SLEDAI-based response index* (SRI) pada 43,2-58% subjek kelompok uji dibandingkan dengan 33,5-44% subjek kelompok kontrol. Belimumab juga menurunkan risiko kekambuhan berat.<sup>101</sup>

#### 7. IVIG

IVIG paling banyak digunakan pada kasus sitopenia refrakter, TTP, *acute confusional state* yang memburuk dengan cepat, APS katastروفik, dan *diffuse alveolar haemorrhage* (DAH).<sup>61,102</sup> IVIG dosis tinggi (400 mg/kg/hari selama 5 hari berturut-turut setiap bulan selama 6-24 bulan) dapat menurunkan aktivitas penyakit dalam jangka pendek. Pemberiannya perlu dilanjutkan secara intermiten untuk mempertahankan efeknya. Efek samping pemberian IVIG jarang dilaporkan pada LES nonrenal, tetapi dapat menyebabkan toksisitas ginjal.<sup>61</sup>

#### 8. Plasmaforesis

Plasmaforesis pada kasus LES yang tidak merespons terapi lainnya telah dilakukan sejak 1970-an. Meskipun plasmaforesis masih perlu diteliti lebih lanjut, pemberiannya dipertimbangkan pada pasien dengan TTP, LES berat dan refrakter, serta kontraindikasi terhadap terapi konvensional lainnya (termasuk kehamilan).<sup>61</sup> Plasmaforesis juga dapat diberikan pada kondisi krisis LES yang tidak berespons terhadap terapi kortikosteroid dan IVIG.<sup>103</sup>

#### 9. Tabir surya

Radiasi ultraviolet dapat menginduksi lupus kutaneus. Tabir surya dapat mencegah ruam diskoid dan ruam subakut serta menurunkan gejala sistemik (seperti penyakit ginjal), trombositopenia, dan masa rawat. Disarankan penggunaan tabir surya yang memiliki perlindungan terhadap UVA dan UVB dengan SPF  $\geq 30$ .<sup>61</sup>

### E. Target terapi

Target terapi LES adalah tercapainya remisi (SLEDAI 0 atau MEX SLEDAI 0-1) atau minimal aktivitas penyakit ringan (SLEDAI 1-5 atau MEX SLEDAI 2-5). Kriteria lain yang dapat digunakan untuk menilai target aktivitas penyakit ringan adalah LLDAS dengan kriteria sebagai berikut<sup>104,105</sup>:

1. Skor SLEDAI-2K  $\leq 4$  tanpa disertai aktivitas SLEDAI di sistem organ mayor (anemia hemolitik, demam, kardiopulmonal, ginjal, sistem saraf pusat, vaskulitis) dan aktivitas gastrointestinal
2. Tidak ditemukan manifestasi baru dari aktivitas penyakit lupus dibandingkan dengan pemeriksaan sebelumnya
3. Skor *Physician Global Assessment* (PGA)  $\leq 1$  (skala 0-3)
4. Dosis prednisolon terakhir  $\leq 7,5$  mg/hari atau setara
5. Terapi immunosupresan dan/atau agen biologis pada dosis pemeliharaan standar dapat ditoleransi dengan baik, tidak termasuk obat-obat investigasi



## BAB VI

### LUPUS PADA KEADAAN KHUSUS

#### Rekomendasi:

- Kehamilan pada pasien LES disarankan minimal 6 bulan setelah remisi atau stabil dengan aktivitas penyakit rendah.
- Pasien hamil dengan LES memerlukan pemantauan kondisi ibu dan janin selama masa kehamilan oleh dokter spesialis terkait.
- Penggunaan obat pada pasien LES perlu diperhatikan selama masa konsepsi, kehamilan, laktasi, dan perioperatif.
- Pasien LES perlu mendapat vaksinasi sesuai indikasi dengan memperhatikan manfaat dan risiko.
- Sindrom antifosfolipid perlu diperhatikan pada pasien LES dengan riwayat keguguran atau trombosis.
- Penatalaksanaan APS menggunakan aspirin dan/atau heparin (LMWH/unfractionated).

#### A. Lupus dan kehamilan

##### 1. Fase prakehamilan

Pada fase prakonsepsi, pasien harus mendapat konseling, terutama mengenai komplikasi pada ibu dan/atau janin dan penggunaan obat LES selama kehamilan.<sup>71</sup> Pasien yang merencanakan kehamilan perlu dinilai risiko untuk prediksi prognosis selama kehamilan. Hal-hal yang perlu dinilai antara lain<sup>69</sup>:

- Aktivitas penyakit (riwayat penyakit dahulu dan kondisi saat ini)
- Keterlibatan organ (terutama jantung, paru, dan ginjal)
- Riwayat pengobatan
- Profil serologi terbaru (anti-dsDNA, antibodi anti-Ro/La, antibodi APL, dan komplemen)
- Keberadaan kondisi medis lain (contoh: hipertensi, diabetes)
- Riwayat obstetri (riwayat kehamilan dan komplikasi kehamilan)
- Tekanan darah, urinalisis
- Pemeriksaan darah lengkap, ureum dan kreatinin, enzim hati, dan pemeriksaan organ lain secara spesifik

Berdasarkan aktivitas penyakit dan keterlibatan organ, pasien LES dapat dikelompokkan menjadi tiga kelompok derajat risiko dengan saran berbeda untuk masing-masing kelompok.<sup>69,70</sup>

**Tabel 6.1 Klasifikasi risiko pasien LES untuk rencana kehamilan<sup>69</sup>**

Derajat risiko	Saran
LES remisi atau stabil dengan aktivitas penyakit rendah	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Aman untuk merencanakan kehamilan setelah setidaknya enam bulan remisi, terutama pada nefritis lupus</li> <li>• Pengobatan ditinjau ulang dan disesuaikan</li> </ul>
LES tahap awal atau aktif	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Tunda kehamilan dan gunakan kontrasepsi yang efektif</li> <li>• Pengobatan dilanjutkan dengan menambahkan agen immunosupresif</li> <li>• Penilaian risiko ulang harus dilakukan</li> </ul>
LES dengan kerusakan organ berat	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Risiko serius untuk aktivitas penyakit dan kehamilan</li> <li>• Kehamilan tidak disarankan</li> </ul>

Pada pasien dengan anti-Ro/La positif dianjurkan pemberian hidroksiklorokuin sebelum kehamilan atau setidaknya pada usia kehamilan kurang dari 16 minggu untuk mencegah lupus neonatal. Konsumsi hidroksiklorokuin dilanjutkan selama kehamilan.<sup>69</sup>

Pada pasien LES (dengan/tanpa APS), risiko preeklampsia, eklampsia, dan sindrom HELLP (*hemolysis, elevated liver enzymes, low platelet count*) meningkat masing-masing sebesar 25-35%; 10-15%; dan 1,0-1,5%. Aktivitas penyakit LES juga dapat meningkat berkaitan dengan komplikasi kehamilan, termasuk keguguran, nefritis lupus, dan hipertensi. Risiko pada janin antara lain keguguran, prematuritas, pertumbuhan janin terhambat, kematian janin, lahir mati, berat badan lahir rendah, dan lupus neonatal.<sup>71</sup> Pada ibu dengan anti-Ro/La positif, bayi berisiko mengalami *congenital heart block* (CHB).<sup>69</sup>

Pemeriksaan penapisan antibodi antifosfolipid (ACA, LA,  $\beta$ 2GP1) perlu dilakukan sebelum merencanakan kehamilan. Jika hasil sebelumnya negatif, pemeriksaan perlu diulang kembali.<sup>61</sup> Jika hasilnya positif, aspirin dosis rendah perlu diberikan selama kehamilan.<sup>69</sup>

Penggunaan beberapa obat seperti metotreksat, siklofosamid, dan mikofenolat harus dihentikan selama  $\geq 3$  bulan sebelum merencanakan kehamilan. OAINS tidak boleh diberikan pada trimester tiga kehamilan. Hidroksiklorokuin, azatioprin, siklosporin A, dan takrolimus dapat digunakan selama hamil dengan mempertimbangkan manfaat dan risikonya.<sup>69</sup>

## 2. Pemantauan selama kehamilan

Selama kehamilan, kondisi ibu dan janin harus dipantau lebih ketat untuk menilai komplikasi yang berhubungan dengan kehamilan atau aktivitas penyakit LES. Pemantauan ibu dan janin selama kehamilan dirangkum dalam **Tabel 6.2**.<sup>69,70</sup>

**Tabel 6.2 Pemantauan kehamilan pada pasien LES**<sup>69,70,108</sup>

No.	Pemeriksa	Waktu pemeriksaan	Hal yang dipantau
1	Dokter spesialis kebidanan dan kandungan (bila memungkinkan, pasien dirujuk ke subspecialis fetomaternal)	Kunjungan pertama (trimester I)  Jadwal ANC: - sampai UK 28 minggu: tiap 2-4 minggu - UK 28-34 minggu: tiap 2 minggu - UK >34 minggu: tiap minggu  *Bila terdapat penyulit tertentu, ANC dilakukan lebih sering	Anamnesis, pemeriksaan fisik kebidanan, USG trimester I Evaluasi kehamilan (kolaborasi dokter kebidanan dan penyakit dalam) Pemeriksaan laboratorium (bila kehamilan boleh dilanjutkan): darah perifer lengkap, urinalisis (jika protein positif pada <i>dipstick test</i> , lakukan pemeriksaan rasio protein/kreatinin atau albumin/kreatinin), fungsi ginjal (ureum, kreatinin, asam urat), fungsi hati (SGOT, SGPT, albumin), feritin dan bila memungkinkan zink serum  UK 11-14 minggu: USG skrining trimester I UK 18-22 minggu: FAS Selama kehamilan: evaluasi pertumbuhan janin 20-24 minggu: doppler arteri uterina (memantau risiko preeklampsia) Bila anti-Ro/La positif, dilakukan pemeriksaan <i>fetal echocardiography</i> pada usia kehamilan 18-26 minggu UK 18-24 minggu: DPL, urinalisis, fungsi ginjal, fungsi hati, komplemen, hsCRP, <i>zinc</i> serum, feritin, profil nutrisi
2	Dokter spesialis penyakit dalam (subspecialis reumatologi)	Kunjungan pertama  Tiap bulan hingga postpartum	Anamnesis, pemeriksaan fisis, komplemen (C3, C4), antibodi anti ds-DNA, antibodi SS-A dan SS-B, antibodi ACA, LA, $\beta$ 2 GP1, darah lengkap, kimia darah (enzim hati, kreatinin)  Anamnesis, pemeriksaan fisis, komplemen, rasio ureum/kreatinin
3	Spesialis anak subspecialis kardiologi	Jika terdapat tanda CHB	Konsultasi untuk terapi dan perencanaan terminasi (waktu dan cara)

**Keterangan:** ACA: anticardiolipin; ANC: antenatal care; FAS: fetal anomaly scan; hsCRP: high-sensitivity C-reactive protein; LA: lupus anticoagulant; UK: usia kehamilan;  $\beta$ 2 GP1: beta 2 glikoprotein 1

Deteksi kejadian CHB dapat dilakukan pada usia kehamilan 18-24 minggu melalui pemeriksaan ekokardiografi janin, terutama bagi pasien dengan anti-Ro/La positif. Pemberian hidroklorokuin berkaitan dengan penurunan insiden CHB. Kortikosteroid berfluorinasi (deksametason, betametason) hanya diindikasikan pada ibu dengan anti-Ro/La positif disertai CHB.<sup>70,106</sup> Terdapat bukti bahwa kortikosteroid berfluorinasi mampu memperbaiki CHB grade I, sedangkan untuk CHB grade II hasilnya masih kontroversial.<sup>106,107</sup>

Preeklampsia adalah salah satu penyulit yang paling sering ditemukan pada lupus dan kehamilan dengan prevalensi sebesar 16-30%.<sup>108</sup> Preeklampsia dapat menunjukkan manifestasi klinis yang mirip dengan nefritis lupus. Preeklampsia juga dapat berdiri sendiri atau terjadi bersama dengan nefritis lupus. Pada nefritis lupus dan preeklampsia dapat ditemukan hipertensi, edema, dan proteinuria. Indikator yang dapat membantu membedakannya antara lain adanya manifestasi klinis penyakit lupus lainnya, kadar komplemen, dan anti-dsDNA, asam urat.<sup>69,109</sup>

### 3. Panduan penggunaan obat pada masa konsepsi, kehamilan, dan laktasi

Pasien hamil dengan LES sebaiknya mendapat aspirin dosis 75 mg/hari sejak usia kehamilan 12 minggu. Pemberian aspirin selama kehamilan berkaitan dengan 10% penurunan risiko preeklampsia, kelahiran prematur kurang dari 34 minggu, kematian perinatal, berat badan lahir rendah, dan kematian ibu.<sup>69</sup> Obat-obat kortikosteroid dan imunosupresan lainnya diberikan sesuai dengan derajat aktivitas penyakit.

**Tabel 6.3 Penggunaan obat pasien LES saat konsepsi, kehamilan, dan laktasi<sup>69,110,111</sup>**

Jenis obat	Konsepsi	Kehamilan	Kehamilan: efek maternal	Kehamilan: efek janin	Laktasi
Antiinflamasi dan analgetik					
OAINS (contoh: ibuprofen)	Sebaiknya dihentikan sebelum kehamilan	Dapat digunakan pada trimester 1 dan 2 Hindari setelah 32 minggu	Dapat menyebabkan retensi cairan, memperberat hipertensi maternal/fungsi ginjal	Penutupan <i>ductus arteriosus</i> prematur (bila digunakan >32 minggu), mengganggu fungsi ginjal hingga oligohidramnion	Diekskresikan pada ASI tanpa efek samping
Aspirin 75 mg	Aman	Aman	Tidak ada bukti komplikasi perdarahan selama hamil/bersalin Menurunkan risiko preeklampsia pada kehamilan berisiko tinggi	Tidak ada efek samping terhadap luaran struktural atau fisiologis Menurunkan risiko preeklampsia pada kehamilan berisiko tinggi	Aman

**Tabel 6.3 Penggunaan obat pasien LES saat konsepsi, kehamilan, dan laktasi (lanjutan)** <sup>69,110,111</sup>

Jenis obat	Konsepsi	Kehamilan	Kehamilan: efek maternal	Kehamilan: efek janin	Laktasi
Parasetamol	Aman	Aman; penggunaan intermiten	Aman	Hindari penggunaan rutin pada 8-14 minggu karena risiko kriptoridisme Penggunaan jangka panjang berisiko kecil terhadap asma/ <i>wheezing</i> selama masa kanak	Aman
Penghambat COX-2 selektif	(-)	Harus dihindari selama kehamilan	(-)	(-)	Penghambat COX-2 selektif harus dihindari selama menyusui (kecuali celecoxib)
<b>Kortikosteroid**</b>					
Prednisolon/ prednison/ metiprednisolon/ hidrokortison	Aman	Aman; jika manfaat melebihi risiko  Dapat diberikan selama kehamilan dengan dosis terendah	Risiko potensial: diabetes, hipertensi, infeksi, preeklampsia Jika memungkinkan, gunakan <i>steroid-sparing agent</i> dengan kortikosteroid dosis pemeliharaan terendah atau tanpa kortikosteroid	Sedikit peningkatan risiko keguguran. Tidak ada perbedaan kejadian malformasi kongenital dibandingkan kelompok kontrol. <10% dosis prednisolon total mempengaruhi sirkulasi fetus.	Aman, hanya sedikit (5-25%) diekskresi ke ASI Sebaiknya tunda pemberian ASI 4 jam setelah mengonsumsi prednisolon >50 mg dan pantau tanda supresi adrenal pada bayi
<b>Imunosupresan (termasuk antimalaria)</b>					
Hidroksiklorokuin	Aman	Aman; dapat dilanjutkan selama kehamilan	Penghentian obat secara mendadak pada perempuan tidak hamil dapat memicu kekambuhan, sehingga lebih aman diteruskan	Tidak ada perbedaan kejadian keguguran dan kelainan kongenital Menurunkan risiko CHB pada ibu dengan anti-Ro/La positif	Aman
Klorokuin	(-)	Aman; dapat dilanjutkan selama kehamilan	(-)	Tidak ada peningkatan risiko kelainan kongenital	Aman

**Tabel 6.3 Penggunaan obat pasien LES saat konsepsi, kehamilan, dan laktasi (lanjutan)**<sup>69,110,111</sup>

Jenis obat	Konsepsi	Kehamilan	Kehamilan: efek maternal	Kehamilan: efek janin	Laktasi
Azatioprin	Aman; tidak mengganggu fertilitas	Aman; gunakan pada dosis minimal yang efektif Hindari dosis > 1,5-2 mg/kg/hari	Aman; dosis <2 mg/kg/hari bila terdapat indikasi Hati-hati pada defisiensi tiopurin metiltransferase	Tidak ada perbedaan kejadian keguguran dan kelainan kongenital Dapat menembus sawar darah plasenta, tetapi tidak diubah ke metabolit aktif	Aman; diekskresi dalam jumlah kecil ke ASI Ditemukan kejadian neutropenia pada bayi (hanya 1 dari 57 penelitian)
Takrolimus	Aman	Aman	Dapat dilanjutkan selama kehamilan dengan dosis terendah yang efektif; pantau dengan ketat	Meningkatkan kejadian keguguran Tidak ada perbedaan kejadian kelainan kongenital Berhubungan dengan berat badan lahir rendah dan persalinan preterm	Aman
Siklosporin	Aman; tidak mengganggu fertilitas	Aman	Dapat dilanjutkan selama kehamilan dengan dosis terendah yang efektif	Tidak ada perbedaan kejadian keguguran dan kelainan kongenital Berhubungan dengan berat badan lahir rendah dan persalinan preterm	Mungkin aman
Mofetil mikofenolat dan asam mikofenolat	Hentikan ≥1,5 bulan (idealnya 3 bulan) sebelum merencanakan kehamilan Gunakan kontrasepsi efektif selama masa penghentian obat	Hentikan sebelum kehamilan	Dapat dipertimbangkan jika terjadi kekambuhan di trimester 2/3 dan terapi lain tidak efektif	Teratogenik Meningkatkan risiko keguguran, kelainan kongenital	Hindari penggunaan karena diekskresi ke ASI

**Tabel 6.3 Penggunaan obat pasien LES saat konsepsi, kehamilan, dan laktasi (lanjutan)** <sup>69,110,111</sup>

Jenis obat	Konsepsi	Kehamilan	Kehamilan: efek maternal	Kehamilan: efek janin	Laktasi
Metotreksat	Hentikan >3 bulan sebelum merencanakan kehamilan Gunakan kontrasepsi efektif selama masa penghentian obat Konsumsi asam folat dosis tinggi (5 mg) selama masa penghentian obat Menurunkan fertilitas (reversibel)	Kontraindikasi selama hamil	Berisiko terhadap penekanan sumsum tulang dan sirosis hati	Teratogenik Meningkatkan risiko keguguran (2 kali lipat), kelainan kongenital	Hindari penggunaan karena diekskresi ke ASI dalam jumlah kecil
Siklofosamid	Hentikan >3 bulan sebelum merencanakan kehamilan Gunakan kontrasepsi efektif selama masa penghentian obat Risiko menopause prematur dan gonadotoksik	Hentikan sebelum hamil	Dapat dipertimbangkan jika terjadi kekambuhan berat yang mengancam nyawa di trimester 2/3 dan terapi lain tidak efektif	Teratogenik Meningkatkan kejadian kelainan kongenital	Hindari penggunaan karena diekskresi ke ASI Risiko neutropenia dan penekanan sumsum tulang pada anak

Keterangan: \*Pemberian kortikosteroid IV/IA/IM aman selama kehamilan jika diperlukan;  
\*\*Kortikosteroid berfluorinasi harus diberikan secara hati-hati karena sedikit dimetabolisme oleh plasenta dan hanya diberikan untuk menatalaksana permasalahan fetus; (-): tidak ada data

Jika terdapat kekambuhan yang berat dan mengancam jiwa selama masa kehamilan dapat dipertimbangkan pemberian metilprednisolon *pulse* dosis tinggi sesuai derajat aktivitas penyakit dengan mempertimbangkan manfaat dan risikonya.

#### 4. Tatalaksana saat persalinan dan pascapersalinan

Metode persalinan ditetapkan berdasarkan pertimbangan obstetrik serta pertimbangan klinis dan komorbid pasien. Persalinan secara *sectio cesarea* (SC) menambah risiko tromboembolisme vena (OR 2-6,7 dibandingkan persalinan pervaginam), perdarahan, dan infeksi sehingga hanya dilakukan apabila terdapat indikasi obstetrik (ibu dan/atau janin).<sup>69</sup> Jika terjadi persalinan preterm maka diberikan tatalaksana sesuai dengan kelahiran preterm (deksametason 2x6 gram IV selama 2 hari dan persiapan NICU).<sup>112</sup>

Diperlukan penyesuaian dosis obat selama proses persalinan. Apabila pasien mengonsumsi kortikosteroid oral jangka panjang, diperlukan hidrokortison intravena untuk mengatasi stres fisik saat persalinan. Dosis hidrokortison intravena adalah 50-100 mg setiap 8 jam (50 mg jika sebelumnya mengonsumsi 7,5 hingga <20 mg prednisolon/hari; 100 mg jika sebelumnya mengonsumsi  $\geq 20$  mg prednisolon/hari).<sup>69</sup>

Pasien yang mendapat profilaksis standar *low molecular weight heparin* (LMWH) sekali sehari harus dihentikan pada saat awitan persalinan spontan atau pada malam sebelum induksi persalinan atau SC elektif. Anestesi regional diberikan 12 jam setelah dosis LMWH terakhir. Sementara itu, jika profilaksis LMWH diberikan dua kali sehari, pemberiannya harus dihentikan pada saat awitan persalinan normal atau 24 jam sebelum induksi persalinan atau SC elektif. Anestesi regional diberikan 24 jam setelah dosis LMWH terakhir. LMWH dapat diberikan kembali 4 jam setelah injeksi spinal atau setelah pelepasan kateter epidural.<sup>69</sup>

Pada masa pascapersalinan perlu dipantau kemungkinan timbulnya aktivitas penyakit dan risiko trombosis. Dosis kortikosteroid ditingkatkan hingga 2 kali dosis awal harian hingga 2-3 hari pascapersalinan. Pasien yang mendapat terapi LMWH antenatal harus melanjutkannya hingga 6 minggu pasca persalinan dengan dosis sekali sehari.<sup>69,108</sup> Pasien APS dengan manifestasi tromboemboli arteri atau vena, LMWH dapat diubah menjadi antikoagulan oral (warfarin) pada 5-7 hari setelah persalinan.<sup>69</sup> Bayi baru lahir dari ibu dengan LES perlu mendapat pengawasan khusus terkait kemungkinan lupus neonatal.

Terkait pemberian aspirin pada perempuan hamil dengan LES yang akan melahirkan, *American College of Obstetricians and Gynecologists* (ACOG) menyatakan bahwa penghentian aspirin dosis rendah sebelum persalinan tidak memberi manfaat secara nyata. Saat ini, terdapat beberapa protokol pemberian aspirin pada perempuan hamil dengan LES dari berbagai studi. Sebagian protokol menghentikan pemberian aspirin pada usia kehamilan 36 minggu, sedangkan sebagian lainnya melanjutkan pemberian aspirin sampai persalinan. ACOG menyatakan bahwa waktu penghentian aspirin tidak berhubungan dengan perdarahan berlebihan pada ibu dan janin. Selain itu, penggunaan aspirin dosis rendah tanpa disertai antikoagulan lain tidak menjadi kontraindikasi prosedur blok neuraksial.<sup>113</sup>



## B. Manajemen perioperatif pada LES

### 1. Toleransi operasi pada operasi elektif

Pasien yang direncanakan operasi elektif, penyesuaian dosis obat-obatan rutin harus dilakukan untuk menghindari komplikasi intraoperasi dan pascaoperasi. Penggunaan OAINS yang bersifat menghambat COX-1 harus dihentikan selama 4-5 kali waktu paruh saat menjelang operasi. Sementara itu, penggunaan OAINS yang bersifat menghambat COX-2 tetap dapat dilanjutkan (**Tabel 6.4**).<sup>114,115</sup>

**Tabel 6.4 Penyesuaian dosis OAINS pada pasien LES sebelum operasi<sup>114</sup>**

Jenis OAINS	Waktu paruh (jam)	Waktu pemberhentian sebelum operasi
Naprosken	12-15	3 hari
Ibuprofen	1,6-1,9	10 jam
Diklofenak	2	10 jam
Indometasin	4,5	1 hari
Celecoxib	11	Dosis harian dapat dilanjutkan

**Tabel 6.5 Dosis suplementasi kortikosteroid pada pasien LES sebelum operasi<sup>114,116,117</sup>**

Jenis operasi	Dosis suplementasi kortikosteroid yang diberikan
Prosedur superfisial (anestesi <1 jam)	
Operasi mata	Tidak diperlukan. Pertahankan dosis harian
Herniorafi	
Pencabutan gigi	
Stres operasi minimal	
<i>Carpal tunnel release</i>	Dosis harian ditambah dengan 25 mg hidrokortison IV atau 5 mg metilprednisolon IV pada hari prosedur
Kolonoskopi	
Artroskopi lutut	
Stres operasi sedang	
Artroskopi panggul	Dosis harian ditambah dengan 50-75 mg hidrokortison IV atau 10-15 mg metilprednisolon IV pada hari prosedur
<i>Total joint replacement</i>	
Laparoskopi abdomen	
Kolesistektomi	
Histerektomi abdominal	
Persalinan caesar	
Stres operasi berat	
Artroplasti panggul bilateral	Dosis harian ditambah dengan 100-150 mg hidrokortison IV atau 30 mg metilprednisolon IV pada hari prosedur, dilanjutkan penurunan dosis pada 1-2 hari berikutnya
Artroplasti ankle total	
Operasi tulang belakang	
Laparotomi	
Histerektomi	

**Tabel 6.6 Penyesuaian dosis DMARD pada pasien LES sebelum operasi<sup>114</sup>**

Jenis Imunosupresan/ DMARD	Waktu paruh	Waktu pemberhentian sebelum operasi
Metotreksat	3-10 jam	Pertahankan dosis
Hidroksiklorokuin	32-50 jam	Pertahankan dosis harian
Leflunomid	2 minggu	2 minggu sebelum operasi
Siklosporin	5-18 jam	1 minggu sebelum operasi
Azatioprin	1-3 jam	Pertahankan dosis harian
Mofetil mikofenolat	16-18 jam	1 minggu sebelum operasi

Konsumsi rutin glukokortikoid dapat menekan aksis hipotalamus-pituitari-adrenal dalam memproduksi kortisol. Padahal, proses operasi merupakan stres bagi tubuh yang memerlukan keberadaan kortisol. Suplementasi kortikosteroid dapat diberi sesuai dengan jenis operasi yang akan dijalani (**Tabel 6.5**).<sup>114</sup>

Obat lain yang umum digunakan pada pasien LES adalah *disease-modifying antirheumatic drugs* (DMARD). **Tabel 6.6** merangkum jenis obat DMARD dan agen biologi serta penyesuaian dosisnya sebelum operasi.<sup>114</sup>

### C. Vaksinasi pada LES

Pasien LES memiliki peningkatan risiko infeksi akibat autoreaktivitas dan penggunaan imunosupresan termasuk kortikosteroid.<sup>114</sup> Meskipun terdapat perdebatan tentang vaksinasi pada pasien LES, pemberian vaksin tetap perlu dipertimbangkan dengan memperhatikan manfaat dan risikonya (infeksi dibandingkan dengan kekambuhan).<sup>118,119</sup>

Beberapa hal yang perlu diperhatikan dalam pemberian vaksin pada pasien LES antara lain (1) pemberian vaksin yang aman bagi pasien LES dan mengonsumsi imunosupresan adalah vaksin tidak hidup dan (2) pemberian vaksin sebaiknya dilakukan sebelum memulai pemberian imunosupresan karena setelah imunosupresan mulai diberikan, vaksin hidup dikontraindikasikan dan respons terhadap vaksin tidak hidup menjadi suboptimal.<sup>119</sup>

Respons terhadap vaksin dipengaruhi oleh kadar autoantibodi dan pengobatan yang menekan sistem imun.<sup>118</sup> Respons terhadap vaksin lebih rendah dibandingkan populasi sehat. Metaanalisis oleh Liao, *et al.* (2016) menunjukkan adanya peningkatan aktivitas lupus pada 37 dari 1966 pasien dan angka ini tidak berbeda signifikan dibandingkan dengan kontrol sehat. Vaksin influenza memiliki efek proteksi sedang dan efek sampingnya dapat ditangani. Vaksin ini dianjurkan pada pasien LES dengan aktivitas penyakit ringan-sedang atau stabil berdasarkan skor SLEDAI.<sup>120</sup>

## 1. Vaksinasi influenza

Setiap tahun, virus influenza menginfeksi 5% populasi dewasa. Sebesar 0,225-6,24 juta kasus influenza memerlukan perawatan di rumah sakit dan 4.910-36.000 kasus meninggal di Amerika Serikat setiap tahunnya.<sup>120,121</sup> Vaksinasi influenza telah terbukti aman, efektif, dan ekonomis untuk mencegah influenza pada populasi sehat.<sup>120</sup>

Infeksi influenza di antara pasien LES belum diketahui frekuensinya. Vaksinasi influenza sendiri pada pasien LES di satu sisi dianggap mampu menurunkan risiko pneumonia, tetapi di sisi lain meningkatkan risiko kekambuhan. Disregulasi limfosit B dan penggunaan immunosupresan juga diketahui mengganggu respons humoral terhadap vaksinasi influenza strain tertentu.<sup>119</sup>

Sebuah penelitian kohort retrospektif oleh Chang CC, *et al.* (2016) tentang morbiditas dan mortalitas pada pasien LES setelah vaksinasi influenza menemukan bahwa angka perawatan di rumah sakit; perawatan di unit rawat intensif; perawatan karena sepsis, bakteremia, dan viremia; dialisis; serta kematian pada pasien LES yang mendapat vaksin lebih rendah dibandingkan pasien LES yang tidak mendapat vaksin dengan masing-masing *hazard ratio* (HR) 0,82; 0,55; 0,48; 0,40; dan 0,41.<sup>121</sup>

Vaksin influenza mampu memberi proteksi moderat terhadap pasien LES. Sebuah metaanalisis menunjukkan bahwa, dibandingkan dengan populasi umum, seroproteksi vaksinasi influenza pada pasien LES menurun secara bermakna pada vaksinasi H1N1 (OR 0,36) dan H3N2 (OR 0,48), tetapi tidak pada vaksinasi influenza B (OR 0,55). Serokonversinya juga menurun bermakna pada vaksinasi H1N1 (OR 0,32) dan influenza B (OR 0,47), tetapi tidak pada vaksinasi H3N2 (OR 0,62).<sup>120</sup> Dengan demikian, imunogenisitas vaksinasi influenza pada pasien LES dipengaruhi oleh strain sehingga mungkin diperlukan strategi untuk meningkatkan imunogenisitas ini seperti pemberian dosis lebih tinggi, pemberian vaksin *booster*, atau penggunaan adjuvan.<sup>119,120,122</sup>

Efek samping vaksinasi influenza pada pasien LES bersifat ringan dan sementara. Efek samping ini tidak meningkat secara bermakna dibandingkan populasi umum dengan OR 3,24. Sebuah metaanalisis menemukan bahwa 32 dari 1966 pasien LES mengalami kekambuhan ringan setelah vaksinasi influenza. Namun, efek samping berat juga ditemukan pada 5 pasien (1 kasus kematian, 2 perawatan di rumah sakit, dan 2 kekambuhan berat). Dengan mempertimbangkan risiko kekambuhan dan beratnya infeksi, vaksinasi influenza disarankan bagi pasien LES dengan skor SLEDAI ringan-sedang atau aktivitas penyakit stabil.<sup>120</sup> Pemberian vaksin dilakukan setidaknya 4 minggu sebelum pemberian immunosupresan rituksimab.<sup>123</sup>

## 2. Vaksinasi meningokokus

Risiko penyakit meningokokus pada pasien LES lebih tinggi dibandingkan pada populasi normal karena rendahnya kadar komplemen C3 dan C4 sirkulatorik pada LES aktif yang dapat mengganggu opsonisasi kompleks imun dan meningkatkan saturasi sistem retikuloendotelial oleh kompleks imun.<sup>119</sup>

Saat ini belum ada penelitian tentang vaksinasi meningokokus pada pasien LES. Namun, berdasarkan pertimbangan tingginya kerentanan infeksi meningokokus pada pasien LES, vaksinasi meningokokus dinilai penting dan direkomendasikan bagi pasien LES, terutama pasien yang akan melaksanakan haji dan mengunjungi daerah berisiko tinggi.

## 3. Vaksinasi pneumokokus

Pasien LES berisiko mengalami infeksi *Streptococcus pneumoniae* lebih tinggi dan lebih berat dibandingkan populasi normal. *Streptococcus pneumoniae* sendiri berkontribusi sebesar 6-18% dari seluruh bakteri penyebab infeksi pada pasien LES. Kerentanan pasien LES terhadap infeksi pneumokokus disebabkan oleh defisiensi faktor komplemen 3b/C3b inaktif (C3b/iC3b) yang mengganggu proses opsonisasi bakteri.<sup>119</sup>

Terapi kortikosteroid diketahui tidak memengaruhi respons terhadap vaksinasi pneumokokus polisakarida. Penelitian menunjukkan bahwa 30 dari 37 pasien LES yang mendapat vaksinasi pneumokokus polisakarida 23-valen mencapai kadar antibodi spesifik protektif tanpa memengaruhi aktivitas penyakit hingga tiga bulan setelah vaksinasi. Penelitian lain menunjukkan bahwa setelah pemantauan selama 3 tahun, titer antibodi protektif pada 9 dari 18 pasien LES yang mendapat vaksin pneumokokus menurun. Setengah pasien LES juga mampu mencapai respons antibodi terhadap *Streptococcus pneumoniae* hingga empat kali lipat.<sup>119</sup>

Vaksinasi dengan patogen hidup harus dihindari pada pasien LES karena memiliki kecenderungan menyebabkan infeksi berat. Beberapa contoh vaksin hidup antara lain vaksin *measles, mumps, rubella* (MMR); vaksin Varicella, vaksin polio oral, dan vaksin *Bacillus-Calmette-Guerin* (BCG), dan vaksin Zoster.<sup>124</sup>

EULAR merekomendasikan agar dilakukan pemeriksaan awal terhadap status vaksinasi yang pernah diterima pasien. Vaksinasi pada pasien LES sebaiknya dilakukan ketika kondisi penyakit ringan-sedang atau stabil untuk menghindari kekambuhan serta tidak sedang mengonsumsi kortikosteroid dan imunosupresan dosis tinggi (prednisolon >20 mg/hari; MTX >0,4 mg/kg/minggu; AZA >3,0 mg/kg/hari).<sup>124</sup>

**Tabel 6.7 Rangkuman vaksin pada pasien LES**<sup>124-126</sup>

Dianjurkan	Dianjurkan pada kondisi khusus*	Kontraindikasi
Influenza	Meningokokus	MMR
Td/Tdap	Hepatitis A	Varicella
HPV	Hepatitis B	Zoster
Pneumokokus		BCG
		Polio oral

Keterangan: \*Bepergian, pekerjaan, gaya hidup, dan lain-lain

#### D. APS pada LES

APS ditandai oleh trombosis vena dan arteri serta morbiditas pada kehamilan (abortus, kematian janin, kelahiran prematur) akibat antibodi antifosfolipid seperti LA, ACA, atau  $\beta$ 2GPI. APS dapat bersifat primer atau berkaitan dengan keadaan lain, umumnya LES.<sup>127</sup>

##### 1. Kriteria klasifikasi

Kriteria klasifikasi APS mengacu pada kriteria yang dibuat di Sapporo (tahun 1999) dan direvisi pada pertemuan di Sydney (tahun 2006). Kriteria klasifikasi ini terdiri dari indikator klinis dan laboratorium. Klasifikasi APS ditegakkan bila memenuhi minimal satu kriteria klinis dan satu kriteria laboratorium (pemeriksaan laboratorium pertama dilakukan setidaknya 12 minggu dari kemunculan manifestasi klinis).<sup>127</sup> Keputusan klinis ditegakkan berdasarkan pertimbangan ahli berdasarkan kriteria klasifikasi.

##### 2. Pengobatan

Tujuan terapi APS pada LES adalah mencegah atau mengurangi risiko trombosis dan mengobati penyakit yang mendasarinya, bukan untuk mengurangi kadar antibodi antifosfolipid. Bila terjadi trombosis (arteri atau vena) diberikan terapi trombosis sesuai dengan terapi standar.<sup>127</sup>

Sebanyak 20-30% pasien LES memiliki kadar antibodi APL positif sedang-tinggi yang berkaitan dengan peningkatan mortalitas akibat trombosis, sedangkan pasien tanpa penyakit autoimun memiliki kadar antibodi APL sebesar 6%.<sup>128,129</sup> Pemeriksaan antibodi APL disarankan bagi pasien LES, terutama yang merencanakan kehamilan.

**Kriteria klinis**<sup>127</sup>

## 1. Trombosis vaskular

Terdapat satu atau lebih episode klinis trombosis arteri, vena, atau pembuluh darah kecil pada jaringan atau organ apapun. Trombosis harus dikonfirmasi dengan pencitraan atau pemeriksaan Doppler atau histopatologi, kecuali apabila trombosis terjadi pada vena superfisial. Konfirmasi histopatologis bila ditemukan trombosis tanpa inflamasi pada dinding pembuluh darah.

## 2. Morbiditas pada kehamilan

- a. Satu atau lebih kematian yang tidak dapat dijelaskan pada fetus dengan morfologi normal dan usia kehamilan lebih dari 10 minggu, dibuktikan dengan pemeriksaan USG atau dengan pemeriksaan langsung janin, atau
- b. Satu atau lebih kelahiran prematur pada neonatus dengan morfologi normal berusia kurang dari 34 minggu akibat:
  - (i) eklampsia atau preeklampsia berat  
atau
  - (ii) adanya insufisiensi plasenta,
- c. Tiga atau lebih abortus spontan secara berurutan pada usia kehamilan kurang dari 10 minggu dan telah dibuktikan tidak ada gangguan anatomi atau hormonal pada ibu serta penyebab kromosomal ayah dan ibu.

**Kriteria laboratorium**<sup>127</sup>

1. Antibodi antikardiolipin (aCL) IgG dan/atau IgM dalam serum atau plasma dengan titer menengah atau tinggi (misalnya >40 GPL atau MPL, atau >99 persentil, atau > rerata + 3SD dari 40 kontrol pada subjek sehat) pada dua kali pengukuran atau lebih yang berjarak 12 minggu dengan pemeriksaan standar *enzyme-linked immunosorbent assay* (ELISA).
2. Antikoagulan lupus (LA) dalam plasma pada dua kali pengukuran atau lebih yang berjarak 12 minggu, terdeteksi sesuai dengan pedoman Internasional *Society on Thrombosis and Hemostasis (Scientific Subcommittee on Lupus Anticoagulants/Phospholipid-Dependent Antibodies)*.
3. Antibodi anti- $\beta$ 2 glikoprotein-I (antibodi anti- $\beta$ 2 GP1) IgG dan/atau IgM dalam serum atau plasma, terdeteksi pada dua kali pengukuran atau lebih yang berjarak 12 minggu dengan pemeriksaan ELISA standar.

## a) Terapi APS umum

Pasien LES dengan antibodi APL positif atau riwayat APS obstetrik tanpa bukti trombosis disarankan pemberian aspirin dosis rendah sebagai profilaksis primer dengan memperhatikan risiko perdarahan saluran cerna.<sup>71,129</sup>

Hidroksiklorokuin terbukti dapat menurunkan risiko kejadian trombosis sebesar 1% pada pasien LES dengan APS sehingga direkomendasikan pada pasien LES dengan APS.<sup>130</sup>

Faktor risiko kardiovaskular lainnya seperti hipertensi, DM, dislipidemia, obesitas, dan merokok juga harus dikendalikan.<sup>129</sup> Trombositopenia pada APS umumnya ringan dan tidak memerlukan intervensi khusus.<sup>127</sup>

b) Terapi APS dengan trombosis

Pasien yang telah mengalami kejadian trombosis memerlukan terapi antikoagulan jangka panjang karena kejadian trombosis dapat meningkat setelah terapi dihentikan.<sup>127,131,132</sup>

Pasien APS dengan episode trombosis vena pertama kali harus mendapat terapi antikoagulan oral dengan target INR 2,0-3,0. Pada kasus dengan trombosis berulang disarankan target INR lebih tinggi (3-4).<sup>127,128,133,134</sup>

Antagonis vitamin K (warfarin) merupakan antikoagulan oral pilihan pada pengobatan jangka panjang.<sup>127,128</sup>

Heparin, LMWH, atau *unfractionated heparin* (UFH) diberikan pada kondisi berisiko tinggi, seperti kehamilan, persalinan, perioperatif, APS katastropik, atau trombosis berulang yang sudah ditatalaksana dengan antikoagulan oral. Pada APS katastropik, heparin UFH lebih direkomendasikan.<sup>128</sup>

Dosis pemberian heparin sesuai indikasinya adalah sebagai berikut<sup>128</sup>:

- pencegahan trombosis pada kondisi berisiko tinggi (perioperatif dan postpartum) dapat diberikan enoksaparin 40 mg/hari subkutan,
- sindrom antifosfolipid trombotik dapat diberikan enoksaparin 1,5 mg/kgBB/hari atau 1 mg/kgBB diberikan 2 kali/hari atau UFH 250 unit/kgBB subkutan diberikan 2 kali/hari,
- terapi alternatif pada trombosis berulang yang sudah mendapat warfarin dosis terapeutik dapat diberikan enoksaparin 5 mg/kgBB/hari atau 1 mg/kgBB diberikan 2 kali/hari.

c) Terapi APS pada kehamilan

Pada pasien LES yang hamil dengan antibodi APL positif tanpa riwayat keguguran diberikan aspirin dosis rendah (50-100 mg/hari) sampai 6 minggu postpartum.<sup>134</sup>

Pada pasien LES yang hamil dengan APS, kombinasi UFH atau LMWH dan aspirin diberikan untuk menurunkan risiko trombosis dan keguguran. Pemberian dilakukan sampai 6 minggu postpartum, selanjutnya diberikan aspirin.<sup>71,134,135</sup>

Pencegahan trombosis dan komplikasi kehamilan pada APS obstetrik ditatalaksana dengan enoksaparin 40 mg/hari atau UFH 5.000 unit subkutan 2 kali/hari.<sup>136</sup>

Pada saat menjelang persalinan, aspirin dihentikan tujuh hari sebelum persalinan, sedangkan heparin dihentikan sesuai dengan waktu paruh heparin yang digunakan.<sup>136</sup>

## E. APS katastrofik

Sindrom antifosfolipid adalah suatu bentuk antifosfolipid yang berat yang ditandai dengan kegagalan organ multipel karena trombosis vaskular.<sup>137</sup>

### 1. Kriteria preliminari klasifikasi APS katastrofik<sup>137</sup>

- a) Terdapat bukti keterlibatan  $\geq 3$  organ, sistem, dan/atau jaringan.
- b) Manifestasi klinis muncul bersamaan atau dalam waktu kurang dari 1 minggu.
- c) Oklusi pembuluh darah kecil yang dibuktikan dengan pemeriksaan histopatologis.
- d) Antibodi antifosfolipid positif.

Klasifikasi APS katastrofik **definite** apabila ditemukan empat kriteria. Klasifikasi APS katastrofik **probable** apabila ditemukan<sup>137</sup>:

- a) seluruh empat kriteria, kecuali hanya terdapat keterlibatan dua organ, sistem, dan/atau jaringan.
- b) seluruh empat kriteria, kecuali tidak terdapat konfirmasi laboratorium antibodi antifosfolipid yang kedua dengan selisih waktu 6 minggu.
- c) Terdapat kriteria 1, 2, dan 4.
- d) Terdapat kriteria 1, 3, dan 4 dengan perkembangan kejadian ketiga  $>1$  minggu, namun dalam 1 bulan, meskipun dalam terapi antikoagulasi.

### 2. Terapi APS katastrofik

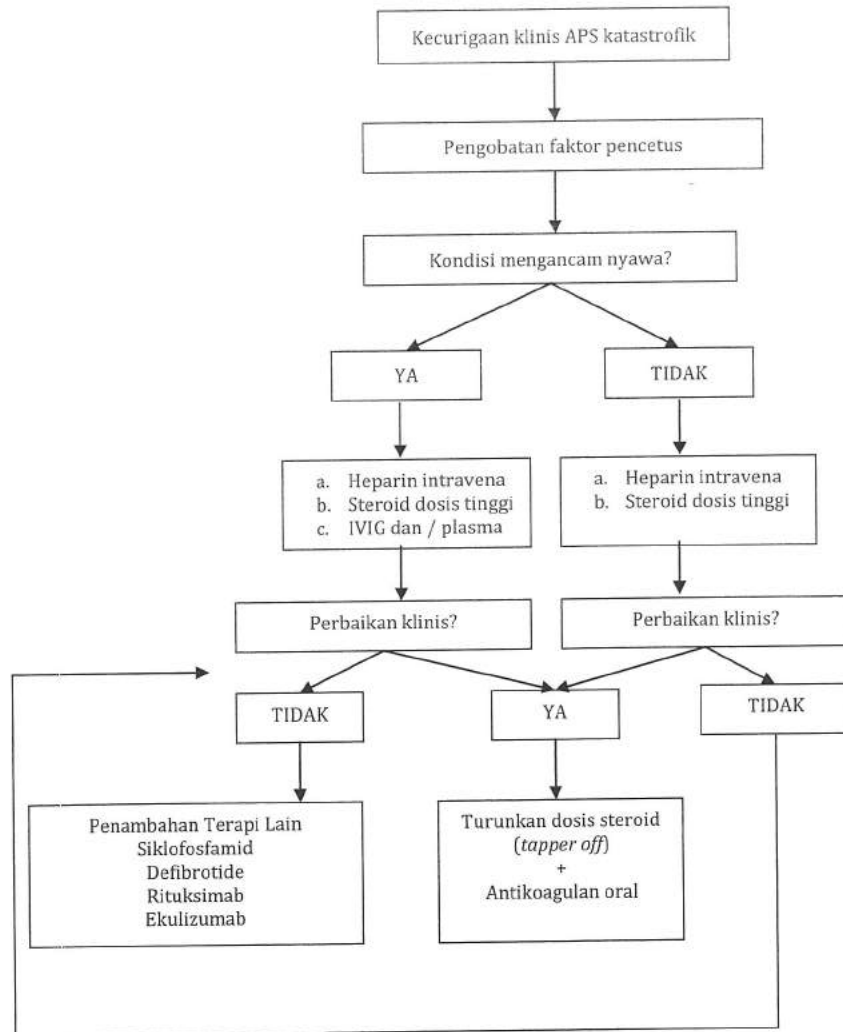
APS katastrofik merupakan kondisi darurat dengan angka mortalitas yang tinggi. Terapi APS katastrofik berfokus pada dua hal utama yaitu terapi antikoagulan untuk menatalaksana trombosis dan terapi tambahan seperti plasmaferesis, IVIG, dan/atau agen imunomodulator untuk menekan kaskade sitokin. Alur terapi APS katastrofik dapat dilihat pada **Bagan 6.1**.<sup>137</sup>

**Tabel 6.8 Beberapa obat lain dalam tatalaksana APS katastrofik beserta dosis<sup>137</sup>**

Jenis obat	Dosis	Keterangan
Metilprednisolon <i>pulse</i>	1000 mg/hari, diberikan 3-5 hari	
Plasmaferesis	-	Pilihan: <i>fresh frozen plasma</i> (FFP) atau albumin
IVIG	0,4 g/kgBB/hari selama 5 hari	Jika dikombinasikan dengan plasmaferesis, IVIG dimulai sehari setelah hari terakhir plasmaferesis.
Siklofosamid	0,5-1 g/m <sup>2</sup>	Direkomendasikan pada APS katastrofik yang berkaitan dengan LES. Tidak direkomendasikan pada APS primer.



Antikoagulan yang dipilih pada fase akut adalah antikoagulan intravena (heparin), sedangkan antikoagulan oral (warfarin) dipilih saat pasien sudah stabil dan INR 2,0-3,5. Terapi kombinasi antikoagulan, kortikosteroid, IVIG dan/atau plasmafaresis adalah terapi yang paling umum digunakan untuk APS katastrofik. **Tabel 6.8** merangkum jenis obat-obatan yang digunakan dalam terapi APS katastrofik beserta dosisnya.<sup>137</sup>



**Bagan 6.1** Alur penatalaksanaan APS katastrofik<sup>137</sup>

## BAB VII

### NEFRITIS LUPUS

#### Rekomendasi:

- Diagnosis nefritis lupus dapat ditegakkan dari manifestasi klinis, pemeriksaan laboratorium, dan biopsi ginjal.
- Biopsi ginjal dilakukan di awal penegakan diagnosis dan bila perlu diulang pada beberapa kondisi tertentu.
- Pengelolaan pasien nefritis lupus dilakukan sesuai dengan kelas histopatologi, indeks aktivitas, dan indeks kronisitas, serta dipantau secara berkala berdasarkan pengukuran beberapa parameter.
- Apabila tidak didapatkan fasilitas untuk biopsi ginjal, atau pasien menolak, atau terdapat kontraindikasi biopsi ginjal, maka kelas histopatologi dapat ditegakkan dengan klasifikasi nefritis lupus menurut WHO.

#### A. Diagnosis dan klasifikasi nefritis lupus

Nefritis lupus didefinisikan sebagai manifestasi klinis dan laboratorium yang memenuhi kriteria ACR yaitu proteinuria  $>0,5$  g/24 jam atau  $>3+$  pada pemeriksaan *dipstick*, dan/atau silinder selular termasuk eritrosit, hemoglobin, granular, tubular, atau kombinasinya.<sup>1</sup> Rasio protein/kreatinin urine sewaktu  $>500$  mg/g (setara dengan rasio albumin/kreatinin urine  $>300$  mg/g) dapat menggantikan proteinuria  $>0,5$  g/24 jam. Sedimen urine aktif (eritrosit  $>5$ /LPB atau leukosit  $>5$ /LPB tanpa adanya infeksi) dapat menggantikan pemeriksaan silinder seluler.<sup>45,138,139</sup>

Biopsi ginjal sebaiknya dilakukan pada pasien dengan dugaan keterlibatan ginjal karena parameter klinis dan laboratoris tidak dapat memprediksikan gambaran histopatologi secara akurat. Indikasi biopsi ginjal adalah proteinuria  $>0,5$  gram dengan/tanpa sedimen urine aktif.<sup>45,140</sup> Jika memungkinkan, biopsi ginjal ulangan dilakukan pada kasus perburukan atau refrakter terhadap imunosupresan atau agen biologi (ditandai dengan kegagalan penurunan proteinuria  $\geq 50\%$ , proteinuria persisten  $>1$  tahun, dan/atau penurunan *glomerular filtration rate*/GFR), dan kekambuhan. Tujuannya adalah melihat perubahan atau progresi kelas histologi, perubahan indeks kronisitas dan aktivitas, memberi informasi tentang prognosis, dan mendeteksi proses patologi lainnya.<sup>45</sup>

Tujuan pemeriksaan histopatologi adalah menegakkan diagnosis (klasifikasi penyakit) serta menentukan indeks aktivitas, indeks kronisitas, dan prognosis. Klasifikasi nefritis lupus dapat ditentukan menurut *International Society of Nephrology/Renal Pathology Society* (ISN/RPS) 2003 dan *World Health Organization* (WHO). Klasifikasi ISN/RPS dapat digunakan untuk membantu penentuan terapi.<sup>45,138,141-143</sup>

**Tabel 7.1 Klasifikasi nefritis lupus menurut ISN/RPS 2003<sup>138,141</sup>**

Kelas	Deskripsi	Keterangan
Kelas I	Nefritis lupus mesangial minimal	Glomerulus normal dengan mikroskop cahaya, terlihat deposit imun mesangial dengan imunofluoresen
Kelas II	Nefritis lupus mesangial proliferative	Hiperselularitas mesangial murni derajat berapa pun atau ekspansi matriks mesangial dengan mikroskop cahaya disertai deposit imun mesangial
Kelas III	Nefritis lupus fokal	Glomerulonefritis endo- atau ekstrakapiler fokal, segmental, atau global aktif atau tidak aktif yang melibatkan <50% glomerulus, khususnya dengan deposit imun subendotel fokal dengan/tanpa perubahan mesangial
	III (A): lesi aktif	Nefritis lupus fokal proliferasif
	III (A/C): lesi aktif dan kronik	Nefritis lupus fokal proliferasif dan sklerosing
	III (C): lesi kronik tidak aktif dengan jaringan parut glomerulus	Nefritis lupus fokal sklerosing
Kelas IV	Nefritis lupus difus	Glomerulonefritis endo- atau ekstrakapiler fokal, segmental, atau global aktif atau tidak aktif yang melibatkan ≥50% glomerulus, khususnya dengan deposit imun subendotel difus, dengan/tanpa perubahan mesangial
		Dibagi menjadi nefritis lupus difus segmenteal (IV-S) jika lesinya segmental dan difus global (IV-G) jika lesinya global
		Lesi segmental melibatkan kurang dari setengah <i>glomerular tuft</i>
	IV-S (A): lesi aktif	Nefritis lupus difus segmental proliferasif
	IV-G (A): lesi aktif	Nefritis lupus difus global proliferasif
	IV-S (A/C): lesi aktif dan kronik	Nefritis lupus difus segmental proliferasif dan sklerosing
	IV-G (A/C): lesi aktif dan kronik	Nefritis lupus difus global proliferasif dan sklerosing
	IV-S (C): lesi kronik tidak aktif dengan jaringan parut	Nefritis lupus difus segmental sklerosing
IV-G (C): lesi kronik tidak aktif dengan jaringan parut	Nefritis lupus difus global sklerosing	
Kelas V	Nefritis lupus membranosa	Deposit imun subepitel segmental atau global atau <i>sequelae</i> morfologisnya tampak dengan menggunakan mikroskop cahaya dan imunofluoresen atau mikroskop elektron, dengan/tanpa perubahan mesangial
	Dapat terjadi bersama dengan nefritis lupus kelas III atau IV	
	Menunjukkan kelainan sklerosis melanjut	
Kelas VI	Nefritis lupus sklerotik lanjut	≥90% sklerosis glomerulus aktif tanpa aktivitas residual

**Tabel 7.2 Klasifikasi nefritis lupus menurut WHO<sup>142</sup>**

Gambaran Klinis								
Kelas	Pola	Tempat deposit kompleks imun	Sedimen	Proteinuria (24 jam)	Kreatinin serum	Tekanan darah	Anti-dsDNA	C3/C4
I	Normal	Tidak ada	Tidak ada	<200 mg	Normal	Normal	Negatif	Normal
II	Mesangial	Mesangial saja	Eritrosit/ tidak ada	200-500 mg	Normal	Normal	Negatif	Normal
III	Fokal dan segmental proliferasif	Mesangial, subendotelial, ±subepitelial	Eritrosit, leukosit	500-3500 mg	Normal sampai meningkat ringan	Normal sampai meningkat sedikit	Positif	Menurun
IV	Difus proliferasif	Mesangial, subendotelial, ±subepitelial	Eritrosit, leukosit, silinder, eritrosit	1000-3500 mg	Normal sampai tergantung saat dialisis	Tinggi	Positif sampai titer tinggi	Menurun
V	Membranosa	Mesangial, subepitelial	Tidak ada	>3000 mg	Normal sampai meningkat sedikit	Normal	Negatif sampai titer sedang	Normal

**Tabel 7.3 Aktivitas dan kronisitas nefritis lupus<sup>141,143</sup>**

Indeks aktivitas	Definisi	Skor
Hiperselularitas endokapiler	Hiperselularitas endokapiler pada <25% (1+), 25-50% (2+), atau >50% (3+) glomerulus	0-3
Netrofil/karyorrhexis	Netrofil/karyorrhexis pada <25% (1+), 25-50% (2+), atau >50% (3+) glomerulus	0-3
Nekrosis fibrinoid	Nekrosis fibrinoid pada <25% (1+), 25-50% (2+), atau >50% (3+) glomerulus	(0-3) x 2
Deposit hialin	Lesi <i>wire loop</i> dan/atau trombus hialin pada <25% (1+), 25-50% (2+), atau >50% (3+) glomerulus	0-3
Cellular/fibrocellular crescents	Cellular/fibrocellular crescents pada <25% (1+), 25-50% (2+), atau >50% (3+) glomerulus	(0-3) x 2
Inflamasi interstisial	Leukosit interstisial pada <25% (1+), 25-50% (2+), atau >50% (3+) korteks	0-3
Total		0-24
Indeks kronisitas	Definisi	Skor
Skor total glomerulonefritis	Sklerosis global dan/atau segmental pada <25% (1+), 25-50% (2+), atau >50% (3+) glomerulus	0-3
Fibrous crescents	Fibrous crescents pada <25% (1+), 25-50% (2+), atau >50% (3+) glomerulus	0-3
Atrofi tubular	Atrofi tubular pada <25% (1+), 25-50% (2+), atau >50% (3+) tubulus kortikal	0-3
Fibrosis interstisial	Fibrosis interstisial pada <25% (1+), 25-50% (2+), atau >50% (3+) korteks	0-3
Total		0-12

## B. Tatalaksana nefritis lupus

### 1. Panduan umum

- a) Tujuan tatalaksana lupus nefritis adalah mencapai respons komplet ginjal, mempertahankan fungsi ginjal untuk jangka panjang, mencegah kekambuhan, dan meningkatkan kesintasan.<sup>45</sup>
- b) Parameter respons ginjal:
  - respons **komplet** ginjal  
Rasio protein/kreatinin urine <500 mg/g (setara dengan proteinuria <0,5 g/24 jam) dan GFR normal atau mendekati normal.<sup>45</sup>  
Atau  
Serum kreatinin kembali ke *baseline* dan penurunan rasio protein/kreatinin urine menjadi <500 mg/g (setara dengan rasio albumin/kreatinin urine <300 mg/g).<sup>144</sup>
  - respons **parsial** ginjal  
Penurunan proteinuria ≥50% menuju kadar subnephrotik dan GFR normal atau mendekati normal; sebaiknya dicapai dalam waktu 6 bulan dan tidak lebih dari 12 bulan.<sup>45</sup>  
Atau  
Kreatinin stabil atau membaik, tetapi tidak mencapai normal ditambah penurunan rasio protein/kreatinin (atau rasio albumin/kreatinin) >50% *baseline*.<sup>144</sup>
- c) Pemberian nutrisi optimal meliputi kalori, protein, lemak tidak jenuh, dan mikronutrien. Pasien dengan berat badan berlebih dan berisiko penyakit kardiovaskular direkomendasikan restriksi kalori.<sup>68,69</sup> Pada pasien dengan nefritis lupus, nutrisi disesuaikan dengan diet untuk gangguan ginjal.
- d) Terapi umum bagi pasien nefritis lupus antara lain:
  - ACEI atau ARB (bila terdapat proteinuria ≥0,5 g/24 jam atau rasio protein/kreatinin urine >500 mg/g atau hipertensi)<sup>45,138</sup>;
  - hidrosiklorokuin perlu diberikan pada seluruh pasien nefritis lupus kecuali ada kontraindikasi<sup>45,138</sup>;
  - diuretik (tergantung kondisi klinis pasien);
  - kalsium dan vitamin D<sup>45,145,146</sup>;

### 2. Terapi farmakologi sesuai kelas nefritis lupus dirangkum pada **Tabel 7.4**.

**Tabel 7.4 Terapi farmakologi nefritis lupus sesuai klasifikasi kelas (rekomendasi IRA)**

Nefritis lupus	Rekomendasi terapi
Kelas I	Terapi sesuai dengan manifestasi LES nonrenal
Kelas II	Proteinuria <1 g/24 jam: terapi sesuai LES nonrenal Proteinuria >1 g/24 jam (terutama jika terdapat hematuria glomerular): kortikosteroid oral dosis ringan-sedang (0,25-0,5 mg/kg/hari) dan/tanpa AZA 1-2 mg/kg/hari atau MMF atau inhibitor kalsineurin
Kelas III/IV (±V)	<p><b>Fase induksi:</b> MMF 2 g/hari selama 6-12 bulan <i>atau</i> MMF 1,5 g/hari selama 24 bulan <i>atau</i> MPA dosis setara ATAU CYC 500 mg/2 minggu (x6) <i>atau</i> CYC 500-1000 mg/m<sup>2</sup>/bulan IV (x6) *Bila tidak toleran terhadap MMF atau CYC dapat diberikan takrolimus 3 mg/ hari ATAU AZA 2 mg/kgBB/hari DAN Metilprednisolon <i>pulse</i> 500-750 mg IV (x3); dilanjutkan prednison 0,5 mg/ kgBB/hari PO selama 2-4 minggu; selanjutnya diturunkan bertahap sampai ≤10 mg/hari dalam 4-6 bulan ATAU Prednison ≤1 mg/kgBB PO selama 2-4 minggu; selanjutnya diturunkan bertahap selama 6-12 bulan</p> <p><u>Bila tidak ada perbaikan setelah 3 bulan, maka lakukan:</u></p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1. penggantian imunosupresan MMF → CYC (dosis rendah atau tinggi) ATAU CYC → MMF (2-3 g/hari) DAN Kortikosteroid <i>pulse</i> IV (x3); dilanjutkan kortikosteroid oral harian</li> <li>2. penggunaan imunosupresan lain Inhibitor kalsineurin ATAU Rituksimab DAN Kortikosteroid</li> </ol> <p><b><u>Fase lanjutan (bila ada perbaikan setelah 6 bulan; lama terapi fase lanjutan minimal 3 tahun dan/atau 1 tahun setelah remisi):</u></b> MMF 1-2 g/hari atau MPA dosis setara ATAU AZA 2 mg/kgBB/hari ATAU Inhibitor kalsineurin (takrolimus, siklosporin) ATAU CYC tiap 3 bulan</p>

**Tabel 7.4 Terapi farmakologi nefritis lupus sesuai klasifikasi kelas (rekomendasi IRA) (lanjutan)**

Nefritis lupus	Rekomendasi terapi
Kelas V (tanpa perubahan proliferaatif atau dengan proteinuria nefrotik >3 g/24 jam)	<p><b>Fase induksi:</b> MMF 2 g/hari selama 6 bulan <i>atau</i> MPA dosis setara ATAU CYC 500 mg/2 minggu (x6) <i>atau</i> CYC 500-1000 mg/m<sup>2</sup>/bulan IV (x6) *Bila tidak toleran terhadap MMF atau CYC dapat diberikan takrolimus 3 mg/hari ATAU AZA 2 mg/kgBB/hari</p> <p>DAN (<i>tapering off</i>) Prednison 0,5 mg/kg/hari selama 6 bulan</p> <p>Bila tidak ada perbaikan setelah 6 bulan, maka berikan: CYC 500-1000 mg/m<sup>2</sup>/bulan (x6) DAN Kortikosteroid <i>pulse</i> IV; dilanjutkan prednison 0,5-1,0 mg/kg/hari</p> <p><b>Fase lanjutan (bila ada perbaikan setelah 6 bulan):</b> MMF 1-2 g/hari ATAU AZA 2 mg/kg/hari ATAU CYC tiap 3 bulan</p>
Kelas VI	<p>Terapi sebagai penyakit ginjal kronik *Jika sudah <i>end-stage kidney disease</i> (ESKD) dilakukan terapi pengganti ginjal (hemodialisis, dialisis peritoneal, transplantasi ginjal)</p>

**Keterangan:** Penurunan dosis kortikosteroid perlu dimulai setelah 2 minggu. Bila pasien tidak menunjukkan perbaikan, dosis diturunkan sampai mencapai target <20 mg/hari setelah 3 bulan dan ≤7,5 mg/hari setelah 6 bulan.<sup>147</sup>

Nefritis lupus kelas I dan II secara umum tidak memerlukan terapi imunosupresan, kecuali pada keadaan tertentu. Terdapat beberapa pendapat terkait penatalaksanaan nefritis lupus kelas II. ACR 2012 merekomendasikan tidak perlu terapi imunosupresan. *Kidney Disease Improving Global Outcomes* (KDIGO) 2012 membedakan terapi berdasarkan nilai proteinuria yaitu terapi sesuai LES nonrenal (jika proteinuria <1 g/24 jam) dan terapi kortikosteroid atau inhibitor kalsineurin sesuai dengan MCD (jika proteinuria >3 g/24 jam). *European League Against Rheumatism and European Renal Association-European Dialysis and Transplant Association* (EULAR/ERA-EDTA) 2012 merekomendasikan terapi kortikosteroid oral dosis ringan-sedang (0,25-0,5 mg/kg/hari) dengan/tanpa AZA 1-2 mg/kg/hari jika proteinuria >1 g/24 jam (terutama jika ditemukan hematuria glomerular). Serupa dengan itu, *Spanish Society of Internal Medicine and Spanish Society of Nephrology* (GEAS) 2012 merekomendasikan terapi kortikosteroid ≤0,5 mg/kg/hari dengan/tanpa AZA atau MMF selama 6-12 bulan jika

proteinuria signifikan (>1-2 g/24 jam) dan/atau terdapat penurunan fungsi ginjal yang tidak disebabkan oleh faktor fungsional.<sup>140</sup>

Terapi immunosupresan diberikan pada nefritis kelas III atau IV dengan/ tanpa nefritis lupus kelas V yang terdiri dari terapi induksi dan pemeliharaan.<sup>45,138</sup> Progresivitas nefritis lupus dari kelas II menjadi kelas III ditemukan pada 20-25% pasien, sedangkan dari kelas III menjadi kelas IV ditemukan pada 2/3 pasien hanya dalam waktu 36 bulan.<sup>148</sup>

Pada lupus nefritis kelas V yang disertai gambaran histopatologi kelas III/IV maka diterapi sesuai kelas III/IV. Nefritis lupus kelas VI memerlukan terapi pengganti ginjal. Seluruh metode terapi pengganti ginjal dapat dilakukan. Transplantasi ginjal dapat dilakukan apabila aktivitas penyakit tidak ada atau sangat rendah setidaknya 3-6 bulan. Sebanyak 10-30% pasien nefritis lupus berkembang menjadi ESKD dalam 15 tahun setelah diagnosis.<sup>138</sup>

Obat immunosupresan yang diberikan antara lain mofetil mikofenolat, asam mikofenolat, siklofosamid, azatioprin, atau inhibitor kalsineurin (misalnya takrolimus) yang dikombinasikan dengan kortikosteroid. Sebelum memulai immunosupresan, pasien perlu mendapat edukasi yang cukup tentang protokol pemberian dan efek samping obat.<sup>45,138</sup>

### C. Pemantauan pada nefritis lupus

Pasien harus dipantau rutin sesuai rekomendasi EULAR. Beberapa parameter yang dipantau antara lain berat badan, tekanan darah, kreatinin serum dan estimasi GFR, kadar albumin serum, proteinuria, sedimen urine, kadar C3/C4 serum, serum anti-dsDNA, dan pemeriksaan darah lengkap.<sup>45</sup>

**Tabel 7.5 Rekomendasi jangka waktu (dalam bulan) pemantauan pada nefritis lupus<sup>138</sup>**

	Tekanan darah	Urinalisis	Rasio protein/kreatinin (rasio albumin/kreatinin)	Kreatinin serum	Kadar C3/C4	Anti-DNA
Nefritis aktif pada awitan terapi	1	1	1	1	2	3
Riwayat nefritis	3	3	3	3	3	6
Kehamilan dengan GN pada awitan terapi	1	1	1	1	1	1
Kehamilan dengan riwayat nefritis	1	1	3	3	3	3
Tidak ada riwayat nefritis/nefritis aktif	3	6	6	6	6	6

**Keterangan:** nilai dalam tabel merupakan frekuensi minimal pemantauan, dinyatakan dalam bulan. GN: glomerulonefritis



## BAB VIII

### LES NEUROPSIKIATRI (NPSLE)

#### Rekomendasi:

- **Diagnosis NPSLE dilakukan secara *per-exclusionem* dengan pertimbangan ahli.**
- **Tatalaksana NPSLE disesuaikan dengan patofisiologi yang mendasarinya.**

LES neuropsikiatri (NPSLE) merupakan komplikasi LES yang melibatkan sistem saraf dan psikiatri yang meningkatkan morbiditas dan mortalitas. Upaya pengenalan dan pengobatannya merupakan tantangan tersendiri bagi klinisi karena manifestasinya yang beragam dan tidak spesifik untuk penyakit lupus.<sup>149</sup> NPSLE melibatkan sistem saraf pusat dan perifer dengan manifestasi yang jelas (seperti stroke, kejang, psikosis) hingga manifestasi yang tidak jelas seperti gangguan kognitif.<sup>150</sup> Prevalensi NPSLE pada populasi dewasa adalah 21-95%.<sup>151</sup> Sebanyak 50-60% kejadian NPSLE terjadi pada tahun pertama setelah awitan LES.<sup>152</sup>

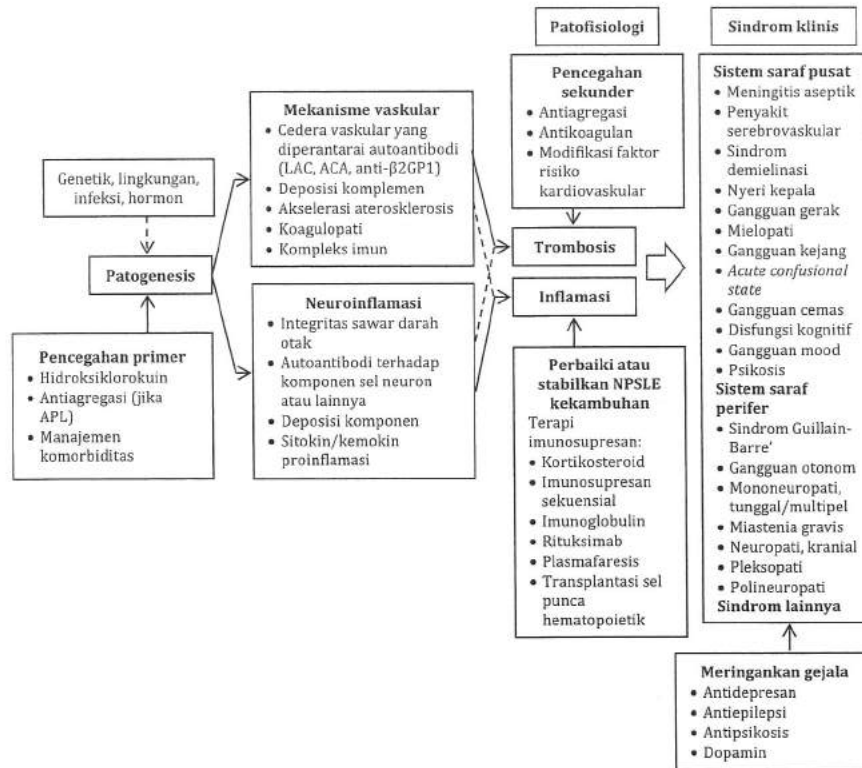
NPSLE umumnya terjadi saat awitan penyakit atau dalam satu tahun setelah awitan. Sekitar 40-50% NPSLE berkaitan dengan kondisi kambuhnya LES, terutama kejang dan gangguan kognitif berat. Faktor risiko lain adalah riwayat NPSLE sebelumnya dan adanya antibodi antifosfolipid atau APS.<sup>152</sup> Patofisiologi NPSLE terdiri dari dua mekanisme, yaitu vaskular dan neuroinflamasi (**Bagan 8.1**).<sup>153</sup>

#### A. Diagnosis NPSLE

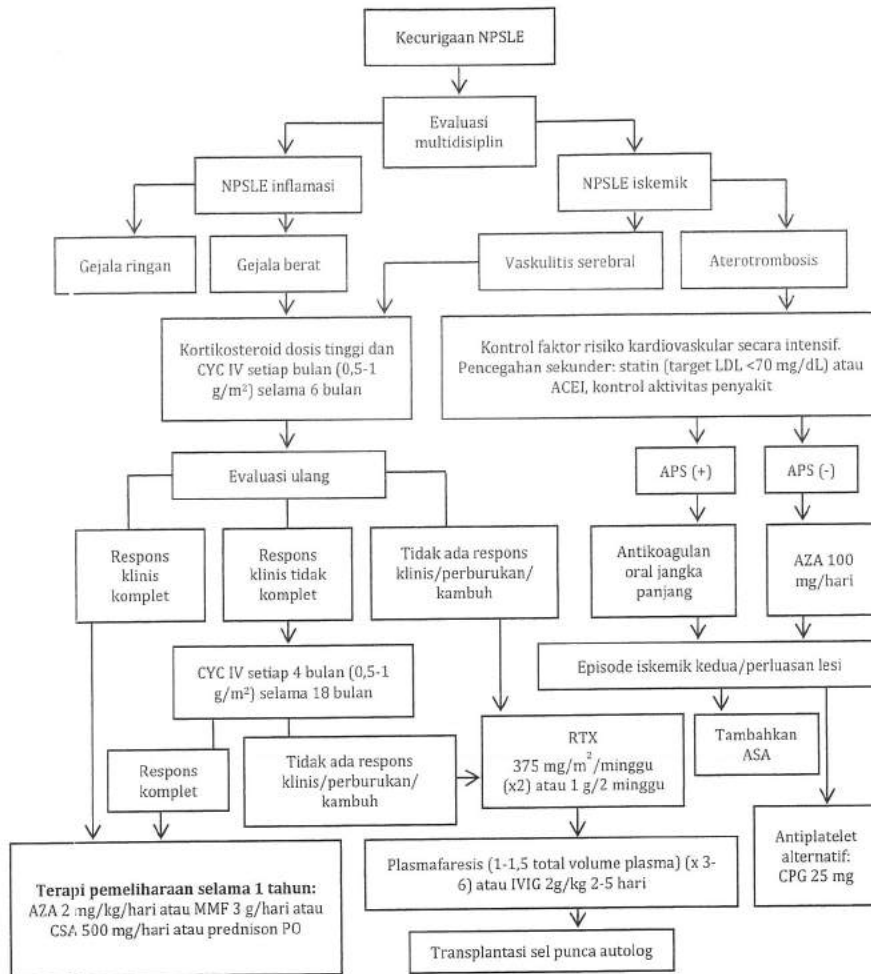
Klasifikasi NPSLE (**Tabel 8.1**) didasarkan atas lokasi manifestasi (sentral dan perifer) dan gejala yang ditimbulkan (lokal atau difus).<sup>150</sup> Diagnosis NPSLE sangat kompleks karena manifestasinya beragam dan tidak mudah membedakannya dengan kelainan yang bukan NPSLE.<sup>154</sup> Evaluasi diagnostik pada pasien LES yang disertai dengan gejala atau tanda neuropsikiatrik, tidak berbeda dengan pasien non-LES yang memiliki manifestasi serupa. Bergantung pada tipe manifestasinya, evaluasi diagnostik neuropsikiatrik LES dapat menggunakan lumbal pungsi (dengan mengeksklusi penyebab infeksi), elektroensefalogram (EEG), penilaian fungsi kognitif, dan pencitraan (seperti MRI) untuk menilai struktur dan fungsi sistem saraf. MRI direkomendasikan sebagai modalitas pencitraan pada NPSLE, terutama untuk menyingkirkan penyebab lain.<sup>4</sup> Diagnosis NPSLE dilakukan dengan menyingkirkan penyebab lain (*per-exclusionem*) dan utamanya berdasarkan atas pertimbangan ahli karena tidak adanya baku emas.<sup>153</sup>

Tabel 8.1 Klasifikasi NPSLE berdasarkan ACR<sup>150</sup>

		Sistem saraf pusat	Sistem saraf perifer
Sindrom neurologi	Fokal	<ul style="list-style-type: none"> <li>Meningitis aseptik</li> <li>Penyakit serebrovaskular</li> <li>Sindrom demielinisasi</li> <li>Nyeri kepala</li> <li>Gangguan pergerakan</li> <li>Mielopati</li> <li>Kejang</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Guillain-Barré</li> <li>Kelainan otonom</li> <li>Mononeuropati (tunggal/multipel)</li> <li>Miastenia gravis</li> <li>Neuropati kranial</li> <li>Pleksopati</li> <li>Polineuropati</li> </ul>
Sindrom psikiatrik	Difus	<ul style="list-style-type: none"> <li><i>Acute confusional state</i> (ACS)</li> <li>Gangguan cemas; <i>mood</i></li> <li>Gangguan kognitif; psikosis</li> </ul>	



Bagan 8.1 Patogenesis NPSLE dan tatalaksananya<sup>153</sup>



**Keterangan:** AZA: azathioprin; CPG: clopidogrel; CSA: siklosporin; CYC: siklofosfamid.  
 (1) gejala ringan cukup diterapi dengan terapi simptomatik, dapat pula ditambahkan dengan kortikosteroid 0,5 mg/kgBB/hari ± azathioprine 2 mg/kgBB/hari dan evaluasi ulang dalam 3-6 bulan;  
 (2) pada pasien dengan gejala berat, berikan *pulse therapy* Metilprednisolon IV 1g/hari selama tiga hari; (3) prednison dengan tapering dose; (4) prednison <7,5 mg/hari apabila memungkinkan

**Bagan 8.2 Alur tatalaksana NPSLE<sup>153</sup>**

## B. Tatalaksana NPSLE

Prinsip penatalaksanaan NPSLE meliputi (1) kortikosteroid dan immunosupresan. Ini diindikasikan untuk manifestasi neuropsikiatri akibat proses imun atau inflamasi (seperti ACS, meningitis aseptik, mielitis, neuropati kranial atau perifer, dan psikosis), setelah menyingkirkan penyebab selain LES; (2) terapi antiplatelet atau antikoagulan. Ini diindikasikan jika manifestasinya berhubungan dengan antibodi antifosfolipid, terutama pada penyakit serebrovaskular akibat trombosis; (3) terapi simptomatik (seperti antidepresan, antiepilepsi) dan terapi faktor pemicu (seperti infeksi, sindrom metabolik) juga perlu dipertimbangkan; dan (4) terapi antiplatelet dipertimbangkan untuk pencegahan primer pada pasien LES dengan titer antibodi antifosfolipid positif sedang-tinggi dan persisten.<sup>65,152</sup>

Terapi spesifik tergantung dari proses yang mendasarinya (inflamasi atau trombosis). NPSLE yang didasari oleh inflamasi, kortikosteroid diberikan bersama dengan immunosupresan (azatioprin atau siklofosamid). Namun, klasifikasi kedua proses tersebut sulit ditegakkan atau terjadi bersamaan, sehingga kombinasi terapi immunosupresan dan antikoagulan/antiplatelet dapat dipertimbangkan pada kondisi tersebut. Tatalaksana pasien LES dengan penyakit serebrovaskular, sama dengan tatalaksana fase akut pada umumnya.<sup>65</sup> Pada NPSLE yang tidak respons terhadap immunosupresan maka terapi ritusimab, plasmafairesis, dan IVIG dapat dipertimbangkan.<sup>152</sup>

**Tabel 8.2 Rekomendasi terapi pada NPSLE spesifik<sup>152</sup>**

Kelainan spesifik	Rekomendasi terapi
Penyakit serebrovaskular	Terapi immunosupresan jarang dipertimbangkan, karena umumnya penyakit serebrovaskular pada pasien LES disebabkan oleh proses aterosklerosis, trombosis, dan emboli, sedangkan stroke akibat perdarahan dan vaskulitis sangat jarang. Antikoagulan jangka panjang dipertimbangkan pada pasien APS untuk pencegahan sekunder terhadap stroke berulang.
Disfungsi kognitif	Penanganan faktor-faktor yang berkaitan ataupun tidak berkaitan dengan LES dan dukungan psikoedukasi dapat mencegah perburukan disfungsi kognitif. Pemeriksaan neuropsikologi perlu dilakukan oleh ahli neuropsikologi pada pasien dengan disfungsi kognitif berat untuk menyingkirkan penyebab lain karena umumnya disfungsi kognitif pada LES bersifat ringan-sedang.

**Tabel 8.2 Rekomendasi terapi pada NPSLE spesifik (lanjutan)<sup>152</sup>**

Kelainan spesifik	Rekomendasi terapi
Kejang	<p>Pemeriksaan MRI dan EEG diperlukan untuk menyingkirkan penyebab lain (penyakit struktural otak, inflamasi, metabolik).</p> <p>Menunda obat antiepilepsi setelah satu episode kejang, perlu dipertimbangkan, jika tidak ditemukan lesi yang berhubungan dengan kejang dari MRI atau kelainan epilepsi definit dari EEG setelah perbaikan kejang.</p> <p>Obat antiepilepsi jangka panjang dapat dipertimbangkan jika kejang berulang.</p> <p>Imunosupresan tidak diindikasikan untuk mencegah kejang berulang atau mengontrol kejang refrakter.</p> <p>Antikoagulan dapat dipertimbangkan pada pasien dengan antibodi antifosfolipid.</p>
Gangguan pergerakan ( <i>chorea</i> )	<p>Antiplatelet dapat dipertimbangkan jika terdapat antibodi antifosfolipid selain terapi simptomatik (antagonis dopamin) untuk menangani gejala yang persisten.</p> <p>Penggunaan kortikosteroid/imunosupresan dan/atau antikoagulan dapat dipertimbangkan pada kasus berat (terdapat keterlibatan sistemik dan/atau manifestasi trombotik).</p>
Delirium/ <i>acute confusional state</i>	<p>Pemeriksaan analisis cairan serebrospinal dan MRI diperlukan untuk menyingkirkan penyebab lain, terutama infeksi.</p> <p>Pada kasus berat, kortikosteroid dan imunosupresan dapat dipertimbangkan.</p>
Depresi mayor dan psikosis	<p>Kortikosteroid dan imunosupresan dapat dipertimbangkan pada psikosis yang berkaitan dengan LES, terutama dengan keterlibatan sistemik.</p>
Mielopati	<p>Pemeriksaan diagnostik menggunakan MRI dengan penyekatan gadolinium dan analisis cairan serebrospinal.</p> <p>Terapi induksi dengan steroid dosis tinggi diikuti dengan siklofosamid intravena harus segera dimulai.</p> <p>Terapi pemeliharaan dengan imunosupresan dapat dipertimbangkan untuk menghindari kasus berulang.</p>
Neuritis optik bilateral	<p>Pemeriksaan diagnostik: pemeriksaan oftalmologi lengkap (funduskopi, fluoroangiografi), MRI, dan <i>visual evoked potential</i> (VEP).</p> <p>Neuritis optik umumnya bilateral dan perlu dibedakan dengan neuropati optik iskemia.</p> <p>Metilprednisolon intravena saja atau kombinasi dengan imunosupresan dapat dipertimbangkan.</p>
Neuropati perifer	<p>Kelainan ini didiagnosis dengan EMG dan tes konduksi saraf.</p> <p>Pada kasus berat, kombinasi steroid dan imunosupresan dapat dipertimbangkan.</p>

## BAB IX

### MANIFESTASI HEMATOLOGIK PADA LUPUS

#### Rekomendasi:

- **Diagnosis *autoimmune hemolytic anemia* (AIHA) pada LES dilakukan secara bertahap dengan cara memastikan gambaran morfologi anemia, membedakan proses hemolisis, dan mengidentifikasi jenis antibodi penyebab hemolisis.**
- **Terapi lini pertama pada AIHA adalah kortikosteroid.**
- **Terapi *human recombinant granulocyte colony stimulating factor* (G-CSF) dan metilprednisolon *pulse* dapat dipertimbangkan pada kasus neutropenia berat, mengancam nyawa, atau disertai infeksi oportunistik.**
- **Terapi spesifik trombositopenia imun pada LES serupa dengan *primary immune thrombocytopenic purpura* (P-ITP) dan diindikasikan untuk trombositopenia simptomatik dengan trombosit  $<30.000/\text{mm}^3$ .**

Manifestasi kelainan hematologi pada LES sering ditemukan. Manifestasi klinis kelainan hematologi pada lupus meliputi anemia, trombositopenia, leukopenia, bisitopenia, dan pansitopenia dari ringan sampai berat.<sup>155</sup> Kelainan hematologi ditemukan di antara 83-85% pasien pada saat didiagnosis LES dan sebagian besarnya adalah anemia (63-77,5%).<sup>156,157</sup>

#### A. Anemia

Anemia didefinisikan sebagai kadar Hb  $<12\text{g/dL}$  pada perempuan dan  $<13,5\text{g/dL}$  pada laki-laki. Anemia merupakan kelainan hematologi tersering pada LES dengan prevalensi lebih dari 50% baik pada saat terdiagnosis maupun selama perjalanan penyakitnya.<sup>155,156</sup> Jenis anemia pada LES meliputi anemia penyakit kronik (37-80%), anemia defisiensi besi (33-35%), AIHA (4,6-14,4%), anemia hemolitik mikroangiopati trombotik, anemia hipoplastik, dan lainnya.<sup>155-158</sup>

##### 1. Anemia penyakit kronik

Gambaran anemia penyakit kronik adalah normositik-normokrom disertai kadar besi serum normal atau rendah, feritin serum normal atau meningkat, hitung retikulosit relatif rendah, dan cadangan besi di sumsum tulang normal. Penyebab anemia penyakit kronik pada LES diduga berkaitan dengan perubahan homeostasis besi, ketidakcukupan respons atau aktivitas eritropoietin (EPO), dan gangguan

eritropoiesis. Rendahnya EPO dan penekanan eritropoiesis ini disebabkan oleh inflamasi kronik. Rendahnya kadar EPO juga dapat disebabkan oleh autoantibodi anti-eritropoietin.<sup>155,158</sup>

Anemia penyakit kronik dapat bersifat ringan (Hb 9-10 g/dL) hingga sedang (Hb <9 g/dL). Hitung retikulosit, kadar besi serum, dan saturasi transferin rendah, sedangkan kadar transferin dan feritin normal. Diagnosis anemia penyakit kronik memerlukan pemeriksaan apusan darah tepi, kadar feritin (untuk membedakannya dengan anemia defisiensi besi), dan evaluasi EPO (jika Hb <10 g/dL).<sup>155</sup>

Anemia penyakit kronik ringan tidak memerlukan terapi spesifik. Tatalaksana utamanya ditujukan untuk memperbaiki penyakit yang mendasari.<sup>155,158</sup> Terapi anemia penyakit kronik pada LES terdiri dari:

a) Obat peningkat eritropoiesis (epoietin  $\alpha$  atau darbepoietin  $\alpha$ )

Obat golongan ini bermanfaat untuk anemia simptomatik atau anemia akibat insufisiensi renal selama tidak ada inflamasi aktif. Jika tidak berespons terhadap terapi ini, pertimbangkan kortikosteroid dosis tinggi (prednisolon 1 mg/kg/hari dosis terbagi atau yang setara). Jika terdapat respons setelah pemberian kortikosteroid dosis tinggi, dosis diturunkan secara perlahan dan dipertahankan pada dosis terendah. Jika respons terapi tidak cukup baik sebulan setelah pemberian kortikosteroid (Hb tetap <11 g/dL), dosis kortikosteroid perlu diturunkan atau dihentikan.<sup>155,158</sup>

b) Transfusi

Transfusi dapat dilakukan jika anemia berat atau mengancam nyawa, terutama disertai perdarahan, tetapi tidak direkomendasikan untuk jangka panjang karena menyebabkan penimbunan besi dan sensitisasi antigen *human leukocyte antibody* (HLA).<sup>155</sup>

c) Folat atau vitamin B12

Suplementasi ini dapat diberikan jika terdapat defisiensi. Suplemen besi dikontraindikasikan selama kadar feritin normal atau tinggi.<sup>155</sup>

## 2. Anemia defisiensi besi

Anemia defisiensi besi didefinisikan sebagai kadar feritin serum <20  $\mu\text{g/dL}$ . Anemia defisiensi besi disebabkan oleh kekurangan asupan, gangguan penyerapan zat besi, perdarahan saluran cerna kronik akibat konsumsi kortikosteroid jangka panjang atau OAINS.<sup>155,158</sup>

Penapisan sumber perdarahan perlu dievaluasi pada pasien LES dengan anemia defisiensi besi. Anemia defisiensi besi dapat terjadi bersamaan dengan anemia penyakit kronik. Anemia defisiensi besi dibedakan dari anemia penyakit kronik berdasarkan kadar feritin di mana diagnosis anemia defisiensi besi kurang memungkinkan jika hasilnya >20  $\mu\text{g/dL}$ .<sup>155,158</sup> *Soluble transferrin receptor* (sTfR)

dapat diperiksa untuk membedakan antara anemia defisiensi besi murni dan yang disertai anemia penyakit kronik. Indeks sTfR <1 menunjukkan defisiensi besi fungsional, sedangkan indeks >2 menunjukkan defisiensi besi pada anemia penyakit kronik.<sup>155</sup>

Tatalaksana anemia defisiensi besi adalah mencari sumber perdarahan dan mengatasinya. Setelah perdarahan dapat ditangani atau dieksklusi, pemberian suplemen besi oral atau intravena dapat dimulai. Pilihan terapi lain adalah obat peningkat eritropoiesis, tetapi penggunaannya harus hati-hati karena sedikitnya data tentang keamanan dan efek sampingnya. Jika diberikan obat ini, pasien harus diperiksa kadar hemoglobinnya pada empat minggu setelah memulai terapi secara berkala. Pemberian obat ini juga perlu diikuti dengan pemberian suplemen besi secara simultan.<sup>155</sup>

**Tabel 9.1 Perbedaan nilai laboratorium antara anemia penyakit kronik dan anemia defisiensi besi<sup>37,155</sup>**

Variabel	Anemia penyakit kronik	Anemia defisiensi besi	Anemia penyakit kronik dan anemia defisiensi besi
Besi	Rendah	Rendah	Rendah
Transferin	Rendah atau normal	Tinggi	Rendah
Saturasi transferin	Rendah	Rendah	Rendah
Feritin	Normal atau tinggi	Rendah	Rendah
sTfR	Normal	Tinggi	Normal atau tinggi
Indeks reseptor transferin/log feritin	Rendah (<1)	Tinggi (>2)	Tinggi (>2)
Kadar sitokin	Tinggi	Normal	Rendah

### 3. AIHA

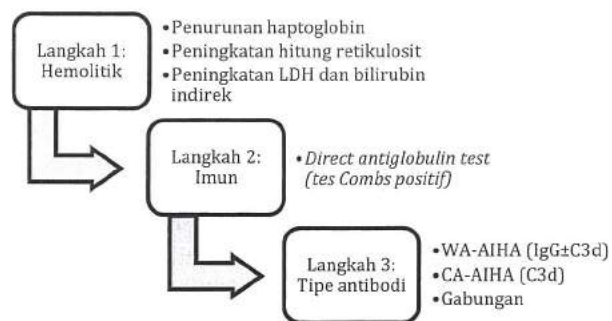
AIHA ditandai dengan kerusakan eritrosit karena adanya antibodi terhadap sel darah merah. Prosesnya dapat diperantarai oleh komplemen maupun tidak. Gambaran kelainan pada AIHA meliputi hitung retikulosit tinggi, haptoglobin rendah, bilirubin indirek tinggi, dan tes Coombs direk positif. AIHA dapat menjadi manifestasi pertama yang berlangsung lama sebelum seseorang didiagnosis LES atau menjadi pertanda manifestasi penyakit berat seperti kelainan ginjal, serositis, dan kejang. AIHA sekunder diduga sebagai manifestasi atau komplikasi penyakit dasarnya karena tautan imunologi yang jelas di antara keduanya.<sup>155,158</sup>

AIHA dapat muncul bersamaan dengan trombositopenia autoimun yang dinamakan dengan sindrom Evan. Sindrom ini ditandai dengan kekambuhan berulang jika dosis kortikosteroid diturunkan atau dihentikan.<sup>159</sup>



Diagnosis AIHA dilakukan secara bertahap dan terdiri dari tiga langkah yaitu:

- a) Memastikan gambaran morfologi anemia  
AIHA adalah anemia hemolitik yang ditandai dengan gambaran normositik atau makrositik, haptoglobin serum rendah, dan hitung retikulosit tinggi. Selain itu, hasil pemeriksaan lain berupa peningkatan enzim laktat dehidrogenase (LDH), bilirubin indirek, dan urobilinogen urine dapat mengarah ke anemia hemolitik meskipun tidak spesifik.<sup>37</sup>
- b) Membedakan proses hemolisis  
Proses hemolisis dibedakan menjadi imun dan nonimun. Pemeriksaan *direct antiglobulin test*, seperti tes Coombs, positif menunjukkan adanya ikatan antibodi (IgG, IgA, IgM) dan/atau komplemen (C3d, C3c) di permukaan eritrosit yang pada konteks anemia hemolisis dapat mengonfirmasi diagnosis AIHA.<sup>37</sup>
- c) Mengidentifikasi jenis antibodi penyebab hemolisis  
AIHA dibedakan menjadi dua kelompok utama, *warm antibody type* AIHA (WA-AIHA) dan *cold antibody type* AIHA (CA-AIHA), berdasarkan suhu optimal dari reaktivitas antibodi antieritrosit terhadap antigen di permukaan eritrosit. WA-AIHA diperantarai oleh antibodi yang bereaksi terhadap antigen eritrosit pada suhu 37°C dan menyebabkan hemolisis pada suhu yang sama. Sementara itu, CA-AIHA dimediasi IgM dan bereaksi terhadap antigen eritrosit pada suhu 4°C tetapi menyebabkan hemolisis pada suhu 37°C. Sebagian besar pasien LES mengalami WA-AIHA.<sup>37</sup>



**Bagan 9.1 Tahapan diagnosis AIHA<sup>37</sup>**

Terapi lini pertama AIHA adalah kortikosteroid (prednisolon dosis hingga 1 mg/kgBB/hari atau setara, pemberian dosis terbagi). Selama pemberian obat, kadar hemoglobin diharapkan naik dalam waktu tiga minggu. Kortikosteroid dosis tinggi diberikan bila terjadi AIHA berat atau Hb <8 g/dL.<sup>160</sup> Apabila berespons (hematokrit mulai meningkat dan hitung retikulosit menurun), dosis kortikosteroid diturunkan perlahan. Namun, apabila tidak berespons setelah tiga minggu, pilihan terapi lain yang dapat dipertimbangkan adalah<sup>155,158</sup>:

- prednisolon 15 mg/hari PO ditambah terapi lini kedua, atau
- metilprednisolon *pulse* 1000 mg/hari IV selama tiga hari, atau
- azatioprin hingga 2 mg/kg/hari, atau
- siklofosamid hingga 2 mg/kg, atau
- splenektomi

Rituksimab, IVIG, danazol, dan mikofenolat mofetil juga dapat dipertimbangkan pada kasus AIHA refrakter atau anemia hemolitik berat ( $\leq 8$  g/dL) yang mengancam nyawa.<sup>158,160</sup> Pemberian rituksimab atau IVIG dapat digabungkan dengan kortikosteroid dosis tinggi pada kasus tersebut.<sup>160</sup>

Pemberian agonis EPO dapat dipertimbangkan pada kasus AIHA refrakter terutama AIHA yang disertai dengan retikulositopenia. Perbaiki kondisi AIHA setelah pemberian EPO terjadi karena stimulasi produksi eritrosit dan penurunan jumlah total autoantibodi di permukaan eritrosit.<sup>161</sup>

## B. Leukopenia

Leukopenia didefinisikan sebagai leukosit  $<4000/\text{mm}^3$  pada minimal dua kali pemeriksaan (kriteria ACR) atau  $<4000/\text{mm}^3$  pada minimal satu kali pemeriksaan (kriteria SLICC).<sup>155</sup> Leukopenia pada LES mencapai 30-60%.<sup>156,159</sup> Leukopenia disebabkan oleh neutropenia, limfopenia, atau gabungan keduanya.<sup>158</sup>

### 1. Neutropenia

Neutropenia didefinisikan sebagai hitung neutrofil  $<1.000 \text{ sel}/\text{mm}^3$ .<sup>159</sup> Prevalensi neutropenia pada LES adalah 19-47%.<sup>157,158</sup> Secara umum, penyebab neutropenia antara lain proses autoimun, infeksi, atau iatrogenik (terapi immunosupresan azatioprin atau siklofosamid).<sup>155</sup>

Neutropenia autoimun berhubungan dengan antibodi antineutrofil sirkulatorik, sekuestrasi perifer, inhibisi sumsum tulang, dan apoptosis neutrofil. Penelitian terhadap serum pasien LES menunjukkan peningkatan aktivitas antibodi IgG permukaan antineutrofil hingga 2-3 kali dibandingkan normalnya. Ikatan antara antibodi dan neutrofil meningkatkan opsonisasi dan pencernaan neutrofil oleh sel fagositik lainnya. Penelitian lain juga mendapati bahwa pasien LES dengan anti-Ro positif memiliki jumlah neutrofil lebih sedikit dibandingkan pasien LES

tanpa anti-Ro. Antibodi anti-Ro/SSA diketahui berikatan dengan protein 60 kD di membran neutrofil. Inhibisi sumsum tulang dapat diperantarai oleh sel T terhadap *colony forming unit* (CFU) granulosit dan monosit. Selain itu, anti G-CSF IgG dan IgM menurunkan sensitivitas sel mieloid terhadap G-CSF. Pasien LES juga mengalami peningkatan kadar *TNF-related apoptosis-inducing ligand* (TRAIL) yang dapat merangsang apoptosis neutrofil secara berlebihan.<sup>37,155,158,159</sup>

Imunosupresan, keterlibatan sistem saraf pusat, dan trombositopenia merupakan beberapa faktor risiko independen neutropenia pada LES.<sup>158</sup>

Tatalaksana neutropenia ringan adalah memperbaiki penyakit dasarnya dan pemantauan ketat. Terapi spesifik berupa *human recombinant* G-CSF (100 µg/hari selama 5 hari) dan metilprednisolon *pulse* 1 g/hari IV selama 3 hari dapat dipertimbangkan pada kasus neutropenia berat, mengancam nyawa, atau disertai infeksi oportunistik. Terapi *human recombinant* G-CSF dapat meningkatkan jumlah neutrofil dalam dua hari, tetapi juga memicu kekambuhan hematologi pada beberapa pasien lainnya.<sup>155,159</sup>

## 2. Limfopenia

Limfopenia didefinisikan sebagai hitung limfosit  $<1.000/\text{mm}^3$  pada  $\geq 2$  kali pemeriksaan berdasarkan kriteria ACR dan SLICC.<sup>153</sup> Limfopenia dialami 17,9-93% pasien LES.<sup>153-157</sup> Limfopenia pada LES berhubungan dengan adanya antibodi IgG limfositik, penurunan ekspresi protein permukaan pereregulasi komplemen CD55 dan CD59 yang menyebabkan lisis, dan peningkatan produksi interferon alfa endogen.<sup>37,155,158,159</sup>

Tatalaksana limfopenia adalah memperbaiki penyakit yang mendasari dan pemantauan ketat. Terapi spesifik berupa antibiotik profilaksis terhadap *Pneumocystis jiroveci* dapat dipertimbangkan untuk kasus limfopenia berat ( $\leq 350/\text{mm}^3$ ) dengan profil keamanan yang baik.<sup>155,158</sup>

## C. Leukositosis

Penyebab leukositosis (terutama granulositosis) pada LES adalah infeksi dan imunosupresan dosis tinggi. Imunosupresan dapat menghambat adesi neutrofil ke sel endotel. Gambaran pergeseran hitung jenis leukosit ke kiri menandakan adanya infeksi.<sup>153,156</sup> Tatalaksana leukositosis disesuaikan dengan penyebabnya.<sup>155</sup>

## D. Trombositopenia

Trombositopenia didefinisikan dengan hitung trombosit  $<100.000/\text{mm}^3$  (kriteria ACR dan SLICC).<sup>159</sup> Trombositopenia ditemukan pada 10,9-17,9% pasien

LES.<sup>156,157</sup> Tiga mekanisme trombositopenia antara lain gangguan produksi di sumsum tulang, sekuestrasi di limpa, dan percepatan destruksi trombosit. Destruksi trombosit di perifer diperantarai oleh antibodi antiplatelet.<sup>155,159</sup>

Trombositopenia imun LES, salah satu bentuk *primary immune thrombocytopenic purpura* (P-ITP), adalah manifestasi umum pada pasien LES yang ditandai dengan hitung trombosit  $<100.000/\text{mm}^3$  tanpa penyebab lain. Pada kelainan ini, autoantibodi antiplatelet mengikat dan menelan (fagositosis) trombosit di limpa. Autoantibodi antiplatelet ditemukan pada 60% pasien LES yang sebagian besarnya adalah IgG (60%). Antigen dari antibodi antiplatelet antara lain glikoprotein IIb/IIIa (GpIIb/IIIa), glikoprotein membran ( $\alpha\text{IIa}\beta\text{3}$  integrin), glikoprotein Ia/IIa (GpIa/IIa), dan glikoprotein IbIX (GPIbIX). Penyebab lain trombositopenia yang diperantarai autoimun adalah antibodi antifosfolipid, antibodi terhadap trombopoietin dan reseptornya, serta genetik.<sup>155</sup>

Terapi spesifik trombositopenia imun LES serupa dengan P-ITP dan diindikasikan untuk trombositopenia simptomatik dengan trombosit  $<30.000/\text{mm}^3$ .<sup>61,65,160</sup> Terapi lini pertamanya adalah kortikosteroid dosis tinggi dengan pilihan sebagai berikut<sup>155,162</sup>:

- deksametason 40 mg/hari PO selama 4 hari setiap 2-4 minggu sebanyak 1-8 siklus, atau
- metilprednisolon *pulse* 30 mg/kg/hari IV, atau
- prednisolon 0,5-2 mg/kg/hari PO selama 2-4 minggu

Pilihan terapi berikutnya (dipertimbangkan jika tidak ada respons dengan terapi lini pertama atau terdapat efek samping yang tidak ditoleransi) di antaranya<sup>155,162</sup>:

- azatioprin 1-2 mg/kg (maksimal 150 mg/hari)
- siklofosamid 1-2 mg/kg/hari PO selama minimal 5 hari atau 0,3-1 g/m<sup>2</sup> IV sebanyak 1-3 dosis setiap 2-4 minggu
- siklosporin A 4 mg/kg/hari selama 6 hari lalu dilanjutkan 2,5-3 mg/kg/hari
- danazol 200 mg, 2-4 kali/hari
- dapson 75-100 mg
- mofetil mikofenolat 1.000 mg, 2 kali/hari selama 3-4 minggu
- rituksimab 375 mg/m<sup>2</sup>/minggu sebanyak 4 dosis
- agonis reseptor trombopoietin (TPO): eltrombopag 25-75 mg/hari PO atau romiplostin 1-10 µg/kg/minggu SC
- regimen alkaloid vinca: vincristine infus 1-2 mg/minggu, vinblastine infus 10 mg/minggu, atau vincristine dan vinblastine infus secara bergantian)
- IVIG dosis 0,4 g/kg/hari selama 5 hari atau infus 1 g/kg/hari selama 1-2 hari

Splenektomi menjadi pilihan terakhir dengan pertimbangan risiko infeksi yang tinggi.<sup>155</sup> Transfusi trombosit dikontraindikasikan pada trombositopenia imun dan hanya dipertimbangkan jika trombosit  $<10.000/\text{mm}^3$  atau diperlukan prosedur invasif.<sup>61,155</sup> IVIG dipertimbangkan jika terapi lini pertama gagal atau terdapat perdarahan yang mengancam nyawa dan infeksi yang sedang berlangsung. IVIG diberikan dengan/tanpa kortikosteroid.<sup>160</sup>

Batas nilai trombosit yang aman untuk prosedur operasi minor adalah  $\geq 30.000-50.000$ , operasi mayor  $\geq 80.000$ , ekstraksi gigi yang sederhana  $\geq 30.000-50.000$ , dan blok regional dentis  $\geq 30.000$ . Namun, batas nilai trombosit secara spesifik ditentukan oleh jenis operasinya. Batas nilai trombosit yang aman untuk persalinan pervaginam adalah  $\geq 50.000$  (jika fungsi koagulasi normal), sedangkan untuk prosedur anestesi spinal/epidural dan persalinan SC adalah  $\geq 75.000-80.000$  (jika fungsi koagulasi normal).<sup>162,163</sup>

## **E. Trombositosis**

Trombositosis didefinisikan dengan hitung trombosit  $>400.000/\text{mm}^3$ . Kelainan ini lebih jarang dibandingkan trombositopenia dan berhubungan dengan LES aktif, reaktivitas terhadap proses inflamasi lainnya, hiposplenisme, antibodi fosfolipid, atau sindrom antifosfolipid.<sup>155</sup>

## BAB X

### PEMANTAUAN LES

#### Rekomendasi:

- Pemantauan pasien LES meliputi aktivitas penyakit, keterlibatan dan kerusakan organ, efek samping dan toksisitas obat, penyakit komorbid, serta kualitas hidup.
- Waktu pemantauan aktivitas LES dilakukan berdasarkan tingkat aktivitas penyakit yaitu remisi, aktivitas ringan, sedang dan berat.
- Tujuan pemantauan aktivitas LES adalah pencapaian remisi atau aktivitas penyakit yang rendah.

Perjalanan LES sangat fluktuatif ditandai dengan periode kekambuhan dan remisi. Setiap gejala kekambuhan perlu dideteksi dan ditatalaksana dengan cepat dan tepat untuk mencegah komplikasi yang lebih buruk. Pencapaian ini dilakukan melalui pemantauan pasien secara berkala dan bersifat jangka panjang. Pemantauan pasien LES perlu melibatkan kerja sama tim yang terdiri atas dokter di fasilitas kesehatan primer, dokter spesialis khususnya dengan kompetensi yang sesuai sebagai dokter pemerhati lupus, paramedis, ahli farmasi, dan keluarga pasien. Pemantauan secara tim dapat mendeteksi temuan gejala kekambuhan atau toksisitas obat pada tahap lebih awal serta gejala lain yang memerlukan tatalaksana yang berbeda.<sup>5,19</sup>

Pemantauan pasien LES meliputi aktivitas penyakit, keterlibatan dan kerusakan organ, efek samping dan toksisitas obat, penyakit komorbid, serta kualitas hidup. Pemantauan dilakukan dengan anamnesis, pemeriksaan fisik, dan laboratorium secara berkala (**Tabel 10.1**). Frekuensi pemantauan didasarkan atas aktivitas penyakit, tingkat keparahan, keterlibatan organ, serta jenis dan respon terapi. Pasien LES aktif memerlukan pemantauan setiap empat minggu pada periode awal dan dilanjutkan setiap tiga bulan seiring dengan perbaikan aktivitas penyakit. Sebagian besar pasien LES dengan aktivitas ringan tetapi secara serologi aktif, pemantauan cukup setiap tiga bulan, sedangkan pasien tanpa aktivitas penyakit, riwayat keterlibatan ginjal sebelumnya, atau riwayat kerusakan organ dapat dipantau setiap 6-12 bulan.<sup>19,61,164,165</sup>

**Tabel 10.1** Poin umum pemantauan pasien LES<sup>19</sup>

Anamnesis	Demam, perubahan berat badan, kelelahan, ruam baru, peningkatan kerontokan rambut, nyeri dada pleuritik, nyeri dan radang sendi
Pemeriksaan fisik	Radang sendi, ruam/lesi diskoid, alopesia, ulkus membran mukosa, lesi vaskulitis, pemeriksaan funduskopi, edema, dan temuan lain sesuai anamnesis <i>review of system</i>
Pemeriksaan penunjang (rutin)	Hematologi, kimia darah, urinalisis, serologi, radiologi

## A. Pemantauan aktivitas penyakit LES

Pemantauan aktivitas penyakit diperlukan untuk menentukan pilihan terapi pada pasien LES.<sup>165</sup> Pemantauan aktivitas penyakit dilakukan dengan anamnesis, pemeriksaan fisik, pemeriksaan laboratorium, dan evaluasi indeks aktivitas penyakit.<sup>19,61,164,165</sup> Hal yang perlu diketahui dari anamnesis adalah riwayat perburukan gejala atau munculnya gejala baru. Sementara itu, pemeriksaan fisik terdiri atas tanda vital (tekanan darah, frekuensi denyut nadi, berat badan) dan pemeriksaan lain sesuai dengan manifestasi klinis pada pasien. Pemeriksaan penunjang meliputi pemeriksaan hematologi, serologi, urine, radiologi, dan lain-lain sesuai dengan indikasi (**Tabel 10.2**).<sup>61,164,165</sup> ACR 1997 merekomendasikan jika terdapat keterlibatan ginjal maka disarankan pemeriksaan laboratorium berupa kolesterol, alkaline fosfat, kalsium, fosfor, natrium, dan kalium dilakukan setiap bulan atau lebih.<sup>19</sup>

Salah satu instrumen pemantauan aktivitas penyakit LES adalah SLEDAI dan MEX-SLEDAI.<sup>164</sup> Instrumen ini mengelompokkan LES menjadi tanpa aktivitas (0), aktivitas ringan (1-5), aktivitas sedang (6-10), aktivitas tinggi (11-19), dan aktivitas sangat tinggi ( $\geq 20$ ). SLEDAI juga digunakan untuk menentukan luaran penyakit yaitu kambuh (peningkatan skor  $>3$ ), membaik (penurunan skor  $>3$ ), persisten aktif (perubahan skor  $\pm 1-3$ ), dan remisi (skor 0).<sup>38,166-168</sup>

**Tabel 10.2 Pemantauan pasien LES sesuai aktivitas penyakit**<sup>61,164,165</sup>

Pemeriksaan	Pemantauan (penyakit aktif)	Pemantauan (penyakit stabil)	Kehamilan
Riwayat Penyakit dan Pemeriksaan			
Anamnesis	√	√	riwayat kehamilan
Pemeriksaan klinis	√	√ <sup>a</sup>	√
Tanda vital	√	√	√
Evaluasi terapi	√	√	√
Pemeriksaan darah			
Darah perifer lengkap	√	√	√
Penapisan anemia	√ <sup>a</sup>	√ <sup>a</sup>	√ <sup>a</sup>
Fungsi ginjal (ureum/kreatinin serum, eGFR)	√	√	√
Profil tulang	√ <sup>a</sup>	√ <sup>a</sup>	√
Fungsi hati	√ <sup>a</sup>	√ <sup>a</sup>	√
Kreatin kinase	√ <sup>a</sup>	√ <sup>a</sup>	√ <sup>a</sup>
CRP	√ <sup>a</sup>	√ <sup>a</sup>	√ <sup>a</sup>
Vitamin D3	√ <sup>a</sup>	Setiap tahun	√
Fungsi tiroid	√ <sup>a</sup>	√ <sup>a</sup>	√

**Tabel 10.2 Pemantauan pasien LES sesuai aktivitas penyakit (lanjutan)<sup>61,164,165</sup>**

Pemeriksaan	Pemantauan (penyakit aktif)	Pemantauan (penyakit stabil)	Kehamilan
<b>Serologi</b>			
ANA	-	-	√ <sup>a</sup>
Anti-dsDNA, komplemen C3/C4	√	√	√
APL (LA, ACA, anti-beta2-glikoprotein)	√ <sup>a</sup>	√ <sup>a</sup>	Diulang bila sebelumnya (-)
Antibodi anti-Ro/La, anti-RNP, anti-SM	-	-	Diulang bila sebelumnya (-)
Imunoglobulin	√ <sup>a</sup>	Setiap tahun <sup>a</sup>	√ <sup>a</sup>
Test Coombs direk	√ <sup>a</sup>	√ <sup>a</sup>	√ <sup>a</sup>
<b>Urine</b>			
Urinalisis (proteinuria, hematuria, leukosituria, nitrit untuk mengeksklusi infeksi)	√	√	√
Rasio protein/kreatinin atau protein 24 jam	√ <sup>a</sup>	√ <sup>a</sup>	√ <sup>a</sup>
Urine mikroskopik (dan kultur)	√ <sup>a</sup>	√ <sup>a</sup>	√ <sup>a</sup>
<b>Pemeriksaan lain</b>			
Mikrobiologi (lainnya)	√ <sup>a</sup>	√ <sup>a</sup>	√ <sup>a</sup>
Biopsi (kulit, ginjal)	√ <sup>a</sup>	√ <sup>a</sup>	√ <sup>b</sup>
Faal paru	√ <sup>a</sup>	√ <sup>a</sup>	√ <sup>a</sup>
Neurofisiologi	√ <sup>a</sup>	√ <sup>a</sup>	√ <sup>a</sup>
EKG	√ <sup>a</sup>	√ <sup>a</sup>	√ <sup>a</sup>
<b>Radiologi</b>			
Foto polos toraks	√ <sup>a</sup>	√ <sup>a</sup>	√ <sup>b</sup>
Radiologi lain (USG, CT, MRI)	√ <sup>a</sup>	√ <sup>a</sup>	√ <sup>b</sup>
<b>Skor aktivitas penyakit dan kerusakan</b>			
BILAG (Indeks BILAG 2004) atau SLEDAI (SLEDAI-2K atau SELENA SLEDAI); MEX-SLEDAI	√ <sup>a</sup>	Setiap tahun	BILAG2004P <sup>c</sup>
Indeks Kerusakan SLICC/ACR	√ <sup>a</sup>	Setiap tahun	SLEDAI <sup>d</sup>

**Keterangan:** <sup>a</sup>bila terdapat indikasi; <sup>b</sup>bila terdapat indikasi dan manfaat lebih besar dibandingkan dengan risiko; <sup>c</sup>BILAG2004 untuk kehamilan; <sup>d</sup>SLEDAI untuk kehamilan



## B. Pemantauan keterlibatan dan kerusakan organ pada LES

Pasien LES berisiko terhadap kerusakan organ yang disebabkan oleh aktivitas penyakit, terapi, dan faktor lain. Kerusakan organ dapat bersifat permanen dan memburuk seiring dengan perjalanan waktu. Risiko kerusakan organ dapat dipantau melalui instrumen SLICC/ACR. Suatu manifestasi klinis dianggap sebagai kerusakan jika muncul setelah awitan penyakit lupus dan menetap minimal selama 6 bulan.<sup>38,164-166</sup> Pemantauan kerusakan organ dengan SLICC/ACR dilakukan setiap tahun untuk pasien dewasa dan anak.<sup>164</sup>

Tabel 10.3 Instrumen pemantauan kerusakan organ SLICC/ACR<sup>38</sup>

Sistem	Kerusakan	Skor
Mata	Katarak (ditemukan dari oftalmoskopi)	1
	Perubahan retina atau atrofi optik (ditemukan dari oftalmoskopi)	1
Neuropsikiatri	Gangguan kognitif (defisit memori, kesulitan berhitung, kesulitan berkonsentrasi, kesulitan memahami tulisan atau pembicaraan, gangguan tingkat performa) atau psikosis mayor	1 1 atau 2
	Kejang yang memerlukan terapi selama 6 bulan	1
	Kejadian serebrovaskular atau reseksi bedah (penyebab selain keganasan) (skor 2 jika >1)	1
	Neuropati kranial atau perifer (kecuali <i>n. opticus</i> )	
	Mielitis transversa	
Ginjal	Pengukuran <i>glomerular filtration rate</i> <50%	1
	Proteinuria $\geq 3,5$ g/24 jam atau	1
	<i>End-stage renal failure</i> (tidak tergantung dari dialisis dan transplantasi)	3
Paru	Hipertensi pulmonal (prominensia ventrikel kanan atau P2 yang keras)	1 1
	Fibrosis pulmonal (berdasarkan pemeriksaan fisik dan radiografi)	1 1
	<i>Shrinking lung</i> (berdasarkan radiografi)	1
	Fibrosis pleural (berdasarkan radiografi)	
	Infark pulmonal (berdasarkan radiografi) atau reseksi pulmonal (penyebab selain keganasan)	
Kardiovaskular	Angina atau <i>bypass</i> arteri koroner	1
	Infark miokardium (skor 2 jika >1)	1 atau 2
	Kardiomiopati (disfungsi ventrikel)	1
	Penyakit katup jantung (murmur diastolik atau sistolik >3/6)	1 1
	Perikarditis selama 6 bulan atau perikardiektomi	

**Tabel 10.3 Instrumen pemantauan kerusakan organ SLICC/ACR (lanjutan)<sup>38</sup>**

Sistem	Kerusakan	Skor
Pembuluh darah perifer	Klaudikasio selama 6 bulan	1
	Kerusakan jaringan minor ( <i>pulp space</i> )	1
	Kerusakan jaringan yang signifikan (kehilangan jari atau ekstremitas) (skor 2 jika >1)	1 atau 2
	Trombosis vena dengan ulserasi karena pembengkakan atau stasis vena (berdasarkan klinis)	1
Gastrointestinal	Infark atau reseksi usus di bawah duodenum, limpa, hati, atau kantung empedu karena penyebab apapun (skor 2 jika >1)	1 atau 2
	Insufisiensi mesenterik	1
	Peritonitis kronik	1
	Striktur atau pembedahan saluran cerna bagian atas	1
	Insufisiensi pankreas yang memerlukan terapi penggantian enzim	1
Muskuloskeletal	Atrofi atau kelemahan otot	1
	Artritis erosif atau yang menyebabkan deformitas (termasuk deformitas ireversibel; tidak termasuk nekrosis avaskular)	1
		1
	Osteoporosis dengan fraktur atau kerusakan vertebra (tidak termasuk nekrosis avaskular)	1 atau 2
		1
	Nekrosis avaskular (berdasarkan pemeriksaan pencitraan) (skor 2 jika >1)	1
	Osteomielitis (didukung dengan pemeriksaan kultur)	1
Ruptur tendon	1	
Kulit	Alopesia kronik yang disertai pembentukan jaringan parut	1
		1
	Pembentukan jaringan parut ekstensif atau panikulom selain pada kulit kepala dan <i>pulp space</i>	1
		1
	Ulserasi kulit selama >6 bulan (tidak termasuk trombosis)	1
		1
	Kegagalan gonad primer (amenorea sekunder sebelum usia 40 tahun)	1
Diabetes melitus (tanpa memperhatikan pengobatan)	1	
Keganasan (kecuali displasia) (skor 2 jika >1 tempat)	1	

**Keterangan:** episode berulang minimal 6 bulan kecuali pada komponen yang memiliki skor 2; lesi yang sama tidak dihitung 2 kali

### C. Pemantauan penyakit komorbid pada LES

Pasien LES berisiko tinggi terhadap penyakit komorbid seperti infeksi, penyakit kardiovaskular pembuluh darah perifer prematur, osteoporosis, nekrosis avaskular, dan keganasan. Penyakit komorbid perlu dideteksi dan ditatalaksana sebagai bagian dari penatalaksanaan pasien LES secara terintegrasi. Penyakit komorbid dapat dicegah

dengan memodifikasi faktor risikonya seperti status vaksinasi, hipertensi, dislipidemia, diabetes, obesitas, kebiasaan merokok, serta asupan kalsium dan vitamin D. Pasien LES juga memerlukan pemeriksaan mata setiap 1-5 tahun. Evaluasi faktor risiko dilakukan pada saat diagnosis awal dan minimal setiap tahun setelahnya.<sup>61,164</sup>

#### D. Pemantauan efek samping dan toksisitas obat pada LES

Penggunaan terapi LES memerlukan kecermatan untuk memastikan keamanannya.<sup>19</sup> Terapi LES berisiko menyebabkan kelainan seperti sitopenia, kelainan fungsi ginjal, dan kelainan fungsi hati. Risiko kelainan tersebut juga dapat disebabkan oleh perjalanan penyakit LES itu sendiri sehingga sulit ditentukan penyebabnya.<sup>61</sup> Pencatatan regimen obat yang pernah diterima oleh pasien sangat penting mengingat obat bersifat polifarmasi banyaknya obat dari sejumlah spesialis akibat keterlibatan berbagai organ dan tingginya risiko efek samping obat (**Tabel 10.4**).<sup>165</sup>

**Tabel 10.4 Strategi pemantauan obat pada penyakit LES**<sup>19,78,80-83,85,87,88</sup>

Obat	Pemantauan Toksisitas	Evaluasi awal	Pemantauan	
			Penilaian sistem	Laboratorium
Salisilat, OAINS	Perdarahan saluran cerna, hepatotoksisitas, toksisitas ginjal, hipertensi	Tekanan darah, DPL, kreatinin serum, urinalisis, SGOT, SGPT	Tekanan darah (secara berkala), feses gelap/hitam, dispepsia, mual/muntah, nyeri abdomen, sesak napas, edema	• DPL dan kreatinin serum (tiap tahun)
Kortikosteroid	Hipertensi, hiperglikemia, diabetes, hiperlipidemia, hipokalemia, osteoporosis, nekrosis avaskular, katarak, penambahan berat badan, infeksi, retensi cairan	Tekanan darah, kepadatan tulang, glukosa, kalium, kolesterol, trigliserida	Poliuria, polidipsi, edema, sesak, tekanan darah (secara berkala), perubahan fungsi penglihatan, nyeri tulang	• Glukosa urine (tiap 3-12 bulan) atau glukosa darah (tiap tahun) • Kolesterol total (tiap tahun) • Kepadatan tulang (tiap tahun)
HCQ	Kerusakan makula ireversibel, alergi kulit, hiperpigmentasi kulit, intoleransi saluran cerna (dosis tinggi)	Funduskopi jika usia >40 tahun atau riwayat penyakit mata, DPL, SGOT, SGPT, albumin, kreatinin serum, panel kimia	Funduskopi dan lapang pandang (dalam 1 tahun pertama penggunaan obat) <sup>a</sup>	• SD OCT jika ada makulopati <sup>b</sup>

**Tabel 10.4 Strategi pemantauan obat pada penyakit LES (lanjutan)**<sup>19,78,80-83,85,87,88</sup>

Obat	Pemantauan Toksisitas	Evaluasi awal	Pemantauan	
			Penilaian sistem	Laboratorium
AZA	Mielosupresi, hepatotoksisitas, kelainan limfoproliferasi	DPL, kreatinin serum, SGOT, SGPT, albumin, panel kimia, uji TPMT <sup>c</sup>	Gejala mielosupresi	<ul style="list-style-type: none"> <li>• DPL (tiap 4-12 minggu atau 1-2 minggu jika ada perubahan dosis)</li> <li>• Kreatinin serum (tiap 6 bulan)</li> <li>• SGOT, SGPT (tiap tahun)</li> <li>• <i>Pap smear</i> (secara berkala)</li> </ul>
CYC	Mielosupresi, kelainan mieloproliferasi, keganasan, imunosupresi, sistitis hemoragik, infertilitas sekunder	DPL, kreatinin serum, urinalisis, SGOT atau SGPT	Gejala mielosupresi, hematuria, infertilitas	<ul style="list-style-type: none"> <li>• DPL (tiap 1-3 bulan)</li> <li>• Urinalisis (tiap bulan selama pengobatan)</li> <li>• Sitologi urine jika ada hematuria</li> <li>• <i>Pap smear</i> (tiap tahun)</li> </ul>
MTX	Mielosupresi, fibrosis hati, sirosis, infiltrat pulmonal, Fibrosis	DPL, kreatinin serum, SGOT atau SGPT, albumin, bilirubin, panel kimia, alkalin fosfatase, radiologi toraks (dalam 1 tahun), serologi hepatitis B dan C (pada pasien berisiko tinggi)	Gejala mielosupresi, sesak napas, mual/muntah, ulkus oral	<ul style="list-style-type: none"> <li>• DPL (tiap 8-12 minggu dan tiap 2-4 minggu dalam 3 bulan pertama setelah perubahan dosis)</li> <li>• Albumin (tiap 4-12 minggu)</li> <li>• Kreatinin serum (tiap 8-12 minggu dan tiap 2-4 minggu selama 3 bulan pertama setelah perubahan dosis)</li> <li>• Urinalisis</li> <li>• SGOT dan SGPT (tiap 8-12 minggu dan tiap 2-4 minggu selama 3 bulan pertama setelah perubahan dosis obat)</li> <li>• Panel kimia (tiap 8 minggu)</li> <li>• Alkalin fosfatase (tiap 12 minggu)</li> </ul>

**Tabel 10.4 Strategi pemantauan obat pada penyakit LES (lanjutan)**<sup>19,78,80-83,85,87,88</sup>

Obat	Pemantauan Toksisitas	Evaluasi awal	Pemantauan	
			Penilaian sistem	Laboratorium
MMF/MPA	Hepatotoksisitas, infeksi (dosis tinggi)	DPL, panel kimia, kreatinin serum, SGOT atau SGPT, radiografi toraks	Gejala infeksi dan hepatotoksisitas	<ul style="list-style-type: none"> <li>• DPL (tiap 12 minggu atau tiap minggu selama 1 bulan, dilanjutkan tiap 2 bulan, dan dilanjutkan tiap bulan)</li> </ul>
Takrolimus	Toksisitas ginjal, hipertensi, hiperkolesterolemia, toksisitas saraf, diabetes melitus, hiperkalemia, hipomagnesemia, kardiomiopati	Tekanan darah, DPL, profil lipid, kreatinin serum, SGOT, SGPT, bilirubin, albumin, alkalin fosfat	Sistem saraf	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Tekanan darah (secara berkala)</li> <li>• Profil lipid</li> <li>• Kreatinin serum (tiap 2 minggu selama 3 bulan pertama, dilanjutkan tiap 4 minggu)</li> <li>• SGOT dan SGPT</li> <li>• Bilirubin</li> </ul>
Siklosporin	Hipertensi, hiperlipidemia, hiperplasia gingiva, toksisitas ginjal, disfungsi hati, hipertrikosis, hiperurisemia, parastesia		Pemeriksaan gingiva, kulit, tekanan darah (secara berkala)	<ul style="list-style-type: none"> <li>• SGOT dan SGPT</li> <li>• Bilirubin</li> </ul>
Rituksimab	Reaksi infus, neutropenia, infeksi berat	DPL	Gejala infeksi	<ul style="list-style-type: none"> <li>• DPL</li> </ul>
Belimumab	Infeksi, reaksi infus, hipersensitivitas, insomnia, depresi, ide bunuh diri, keganasan, <i>progressive multifocal leukoencephalopathy</i> (PML)	Riwayat gangguan jiwa sebelumnya, DPL	Gejala infeksi, pemeriksaan psikiatri	<ul style="list-style-type: none"> <li>• DPL</li> </ul>
IVIG	<i>Acute kidney injury</i>	DPL, kreatinin serum, BUN	Riwayat penyakit ginjal	<ul style="list-style-type: none"> <li>• BUN dan kreatinin serum selama dan beberapa hari setelah terapi</li> </ul>
Plasmaferesis	<i>Rebound phenomenon</i> , infeksi di area pemasangan akses vena			

**Keterangan:** AZA: azatioprin, CYC: siklofosfamid, CQ: klorokuin, HCQ: hidroksiklorokuin, IA: intraartikular, IM: intramuskular, MMF: mofetil mikofenolat, MPA: asam mikofenolat, MTX: metotretsat, OAINS: obat antiinflamasi non-steroid, IVIG: *intravenous immunoglobulin*; DPL: darah perifer lengkap

<sup>a</sup>Rekomendasi AAO: pemeriksaan selanjutnya dilakukan setiap tahun setelah lima tahun penggunaan obat atau lebih awal jika terdapat faktor risiko mayor (lihat **Tabel 5.6** pada **Pengelolaan Pasien LES**)

<sup>b</sup>SD OCT = *spectral-domain optical coherence tomography*

<sup>c</sup>TPMT = Thiopurine Methyltransferase

## BAB XI PROGNOSIS

### Rekomendasi:

- **Mengontrol aktivitas penyakit sampai dengan remisi atau LLDAS, mencegah kekambuhan, dan menurunkan perburukan kerusakan organ harus menjadi tujuan penatalaksanaan pasien LES untuk memperbaiki prognosis.**

Selama lima dekade terakhir, angka kesintasan pasien dengan LES dalam 5 tahun dan 10 tahun meningkat secara global. Peningkatan ini dinilai cukup signifikan dari 74,8% dan 63,3% pada tahun 1950-an menjadi 94,8% dan 91,4% pada tahun 2000-an. Adapun angka kesintasan 5 tahun di beberapa negara yaitu 92,6% di Eropa, 88,1% di Amerika Utara, 87,9% di Asia, 86,2% di Amerika Latin dan Karibia, 74,8% di Afrika, dan 59,1% di Oseania.<sup>15</sup> Tiga negara di Asia yang memiliki angka kesintasan 5 tahun tertinggi yaitu Cina (98%), Hongkong (97%), dan Korea Selatan (94%).<sup>13</sup> Kelainan ginjal menjadi prediktor negatif terhadap angka kesintasan 5 tahun. Sementara itu, kelainan neuropsikiatri menjadi prediktor negatif pada angka kesintasan 5 tahun dan 10 tahun.<sup>15</sup>

Perbaikan angka kesintasan ini antara lain disebabkan oleh perbaikan tatalaksana penyakit dan komorbidnya. Perbaikan tatalaksana meliputi penggunaan immunosupresan lebih agresif, penggunaan antimalaria, serta penggunaan kortikosteroid yang lebih rasional untuk menurunkan aktivitas penyakit dan mencegah kerusakan organ.<sup>16</sup>

Meskipun angka kesintasanya meningkat, angka mortalitas LES dinilai masih cukup tinggi. Angka mortalitas LES mencapai 2,6-3 kali lebih tinggi dibandingkan populasi secara umum.<sup>16,169</sup> Menurut etiologinya, kematian pasien LES karena infeksi adalah 5 kali, kelainan ginjal 4-8 kali, kelainan serebrovaskular 2-3 kali, dan kelainan kardiovaskular 2 kali lebih tinggi dibandingkan dengan populasi umum. Di antara penyebab kematian tersebut, infeksi dan kelainan kardiovaskular masih cenderung tinggi di negara-negara Asia dibandingkan dengan Eropa-Amerika.<sup>13,15</sup>

Kerusakan organ merupakan luaran LES yang memengaruhi prognosis jangka panjang dan meningkatkan risiko mortalitas. Wang, *et al.* (2018) menemukan peningkatan kerusakan organ dari 13,4% pada awal penelitian menjadi 28,4% pada tahun keenam penelitian. Kerusakan organ tersering melibatkan sistem muskuloskeletal (32,14%), neuropsikiatri (17,86%), paru (10,71%), pembuluh darah perifer (9,52%),

dan mata (9,52%). Onset yang terjadi pada usia > 50 tahun serta adanya kerusakan organ sebelumnya merupakan prediktor yang dapat digunakan untuk memprediksi kerusakan organ lebih lanjut. Risiko kerusakan organ pada LES dapat meningkat karena kekambuhan (RR 2,184; IK95% 1,172-4,070;  $p= 0,014$ ). Kekambuhan sering kali melibatkan renal (30,40%), mukokutaneus (29,52%), hematologik (14,10%), artikular (12,77%), dan neuropsikiatrik (3,52%).<sup>170</sup>

Mengontrol aktivitas penyakit sampai dengan remisi atau LLDAS, mencegah kekambuhan, dan menurunkan perburukan kerusakan organ harus menjadi tujuan penatalaksanaan pasien LES untuk memperbaiki prognosinya.<sup>171</sup> Definisi LLDAS meliputi SLEDAI  $\leq 4$  tanpa aktivitas penyakit pada sistem organ mayor (demam, kardiopulmonal, sistem saraf pusat, vaskulitis), tidak ada aktivitas penyakit baru dibandingkan dengan hasil pemeriksaan sebelumnya, skor PGA  $\leq 1$ , mendapat prednisolon (atau kortikosteroid lain yang setara)  $\leq 7,5$  mg/hari, dan tidak ditemukan efek toksisitas immunosupresan. Pasien yang mencapai LLDAS terbukti memiliki kualitas hidup yang lebih baik dan kerusakan organ yang lebih sedikit.<sup>104,171</sup> Definisi remisi menurut konsensus *Definition of Remission in SLE* (DORIS) adalah tidak ditemukan aktivitas penyakit secara klinis (SLEDAI 0 dan PGA <0,5) dan laboratorium (tidak termasuk anti-dsDNA dan komplemen) serta penggunaan obat antimalaria saja.<sup>171</sup>

## BAB XII

### SISTEM RUJUKAN DAN FUNGSI KONSULTATIF

**Rekomendasi:**

- **Tugas utama dokter umum dalam sistem rujukan LES adalah mengenali tanda dan gejala LES dan merujuk kepada dokter spesialis penyakit dalam dan/atau subspecialis reumatologi atau subspecialis lain yang terkait.**
- **Tugas dokter spesialis penyakit dalam dan/atau subspecialis reumatologi atau subspecialis lain yang terkait adalah menegakkan diagnosis, mengevaluasi aktivitas dan derajat penyakit, merencanakan pengobatan, dan memantau aktivitas penyakit.**
- **LES yang refrakter/mengancam nyawa, sebaiknya dirujuk ke subspecialis reumatologi dan/atau subspecialis yang terkait.**

Pasien LES membutuhkan pelayanan yang multidisipliner, termasuk dokter umum, spesialis penyakit dalam, spesialis penyakit dalam subspecialis reumatologi atau subspecialis lain, dan spesialis lain yang terkait. ACR menyebutkan bahwa peran dokter umum dalam mengelola pasien LES adalah sebagai berikut<sup>19,172</sup>:

1. mendeteksi manifestasi klinis LES untuk keperluan diagnosis dini;
2. menatalaksana dan memonitor pasien LES derajat ringan yaitu pasien tanpa keterlibatan organ dan/atau komorbiditas (dalam hal ini, dokter umum harus menyesuaikan kemampuan dengan ketersediaan obat-obatan, pemeriksaan penunjang, dan sumber daya manusia di pusat pelayanan kesehatan setempat);
3. mengenali tanda dan gejala serta merujuk pasien ke dokter spesialis penyakit dalam dan/atau subspecialis reumatologi atau subspecialis lain yang terkait;
4. membantu dalam memantau aktivitas penyakit dan tatalaksana pada pasien dengan derajat penyakit ringan;
5. mengedukasi dan melakukan konseling kepada pasien tentang penyakit yang dialami, terapi yang harus dijalani, dan pemantauan rutin yang harus dilakukan.

Sementara itu, peran dokter spesialis penyakit dalam dan/atau subspecialis reumatologi atau subspecialis lain yang terkait dalam sistem rujukan adalah sebagai berikut<sup>19</sup>:

1. Mengonfirmasi diagnosis  
Seluruh kasus yang dicurigai sebagai LES harus dirujuk kepada dokter spesialis penyakit dalam dan/atau subspecialis reumatologi atau subspecialis lain yang



terkait, terutama jika pasien dicurigai mengalami LES derajat sedang/berat. Selanjutnya diperlukan konfirmasi pemeriksaan klinis dan penunjang yang sesuai, terutama pada pasien LES dengan keluhan yang kurang spesifik.

2. Menilai aktivitas serta derajat penyakit

Penilaian aktivitas dan derajat penyakit diperlukan, karena pasien dengan penyakit yang aktif dan derajat berat memerlukan perawatan oleh sub spesialis reumatologi/ subspecialis lain yang terkait.

3. Membuat panduan tatalaksana secara umum

Pasien yang terdiagnosis LES dapat dirujuk kepada subspecialis reumatologi atau subspecialis lain yang terkait sesuai dengan manifestasi klinisnya. Dalam hal ini, subspecialis reumatologi atau subspecialis lain yang terkait dapat berkoordinasi dengan spesialis lain dan tenaga kesehatan terkait dalam merancang tatalaksana bagi pasien. Pasien dengan LES derajat ringan dan stabil selanjutnya dapat dirujuk kembali kepada dokter umum.

4. Mengelola aktivitas penyakit yang tidak dapat dikendalikan

Contoh aktivitas penyakit yang tidak terkontrol antara lain pleuritis, perikarditis, artritis yang tidak terkontrol dengan OAINS, lesi kulit yang tidak terkontrol dengan agen topikal, keterlibatan ginjal yang berkelanjutan, dan lain-lain. Kondisi tersebut memerlukan konsultasi dengan subspecialis reumatologi atau subspecialis lain yang terkait.

5. Mengelola kasus LES dengan risiko kerusakan organ dan/atau mengancam nyawa

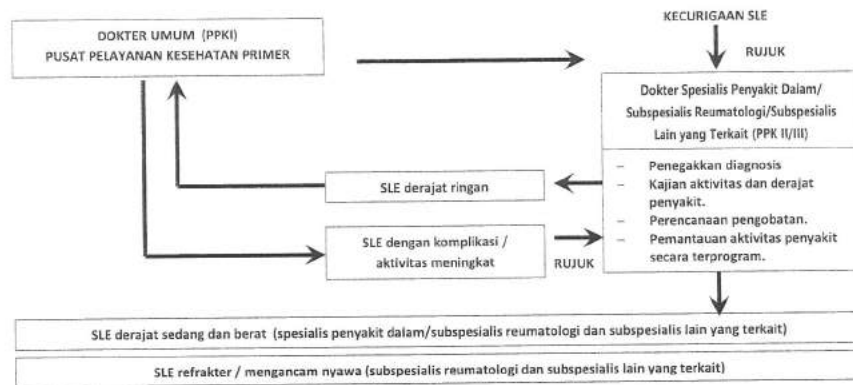
Pasien LES berat dengan risiko kerusakan organ dan/atau mengancam nyawa harus dirujuk kepada subspecialis reumatologi atau subspecialis lain yang terkait untuk perawatan di rumah sakit. Contoh manifestasi klinis tersebut adalah iskemia atau gangguan motilitas saluran cerna, hipertensi pulmonal, sindrom nefrotik, keterlibatan sistem saraf pusat (psikosis, disorientasi, kejang, gangguan kognitif), trombositopenia berat, vaskulitis sistemik, penyakit ginjal progresif atau berat, kecurigaan lupus pneumonitis atau perdarahan paru, nyeri dada atau serangan jantung, demam yang belum jelas penyebabnya dan APS katastropik.

6. Merangani dan/atau mencegah efek samping pengobatan

Secara umum respon terapi cukup baik, tetapi pada beberapa kasus dijumpai intoleransi atau efek samping pemberian obat. Keadaan tersebut dapat terjadi pada pasien yang mengalami antara lain infeksi, osteoporosis, diabetes, intoleransi saluran cerna, dan lain-lain.

## 7. Mengelola kasus LES dalam kondisi khusus

Beberapa contoh LES dalam kondisi khusus memerlukan konsultasi dan pemantauan ketat, diantaranya sindrom antifosfolipid, kehamilan, dan pembedahan.



**Bagan 12.1** Alur sistem rujukan dan fungsi konsultatif dalam penanganan LES

## LAMPIRAN

**Lampiran 1.** Penilaian aktivitas penyakit LES (SLEDAI 2000)<sup>38</sup>

Deskriptor	Definisi	Skor
Kejang	Onset baru. Tidak termasuk penyebab metabolik, infeksi, atau obat-obatan.	8
Psikosis	Perubahan kemampuan melakukan aktivitas normal karena gangguan persepsi berat terhadap realita. Termasuk halusinasi, inkoheren, asosiasi longgar yang nyata, isi pikir yang sempit, cara pikir yang tidak logis, perilaku aneh yang tidak terkoordinasi atau katatonik. Tidak termasuk uremia dan obat-obatan.	8
Sindrom otak organik	Perubahan fungsi mental dengan gangguan orientasi atau memori atau fungsi intelektual lainnya disertai onset yang cepat dan karakteristik klinis yang fluktuatif. Termasuk kesadaran berkabut dengan penurunan kapasitas konsentrasi dan ketidakmampuan mempertahankan atensi terhadap lingkungan disertai minimal 2 kriteria berikut: gangguan persepsi, pembicaraan inkoheren, insomnia atau kantuk di siang hari, peningkatan atau penurunan aktivitas psikomotor. Tidak termasuk penyebab metabolik, infeksi, dan obat-obatan.	8
Visual	Perubahan retina karena pembentukan badan sistoid lupus eritematosus sistemik, perdarahan retina, eksudat serosa atau perdarahan koroid, neuritis optik (tidak disebabkan hipertensi, obat-obatan, atau infeksi).	8
Nervus kranialis	Onset neuropati sensorik atau motorik yang baru dengan keterlibatan nervus kranialis	8
Nyeri kepala lupus	Nyeri kepala berat dan persisten; dapat berupa migren	8
Serebrovaskular	Sindrom baru. Tidak termasuk arteriosklerosis.	8
Vaskulitis	Ulserasi, gangren, nodul lunak di jari, infark periungal, perdarahan splinter. Vaskulitis dibuktikan dengan biopsi atau angiogram.	8
Artritis	Lebih dari 2 sendi dengan keluhan nyeri dan tanda inflamasi.	4
Miositis	Nyeri atau kelemahan otot bagian proksimal yang berhubungan dengan peningkatan kadar kreatinin fosfokinase/aldolase, perubahan elektromiograf, atau hasil biopsi yang menunjukkan miositis.	4
Silinder	Besi ( <i>heme</i> ), granular, atau eritrosit	4
Hematuria	Eritrosit >5/LPB. Tidak termasuk penyebab lain.	4
Proteinuria	Protein >0,5 gram dari ekskresi urine/24 jam. Onset baru atau kenaikan >0,5 gram per 24 jam.	4

Penilaian aktivitas penyakit LES (SLEDAI 2000) (lanjutan) <sup>38</sup>

Deskriptor	Definisi	Skor
Piuria	Leukosit >5/LPB. Tidak termasuk penyebab infeksi.	4
Ruam malar baru	Onset ruam tipe inflamasi yang baru atau berulang.	4
Alopesia	Onset kebotakan abnormal dan difus yang baru atau berulang.	4
Membran mukosa	Onset ulkus oral atau nasal yang baru atau berulang.	4
Pleuritis	Nyeri dada pleuritik dengan <i>pleural rub</i> atau efusi atau penebalan pleura.	4
Perikarditis	Nyeri perikardial dengan <i>pericardial rub</i> atau efusi (minimal 1). Kelainan ini dibuktikan dengan EKG atau ekokardiografi.	4
Kadar komplemen rendah	Penurunan kadar CH50, C3, atau C4 (hingga di bawah rentang nilai normal).	2
Peningkatan protein pengikat DNA	Lebih dari 25% pengikatan dengan pemeriksaan <i>Farr</i> (hingga di atas rentang nilai normal yaitu 25%)	2
Demam	Lebih dari 38°C setelah mengeksklusi penyebab infeksi.	1
Trombositopenia	Platelet <100.000	1
Leukopenia	Hitung leukosit <3.000/mm <sup>3</sup> (tidak disebabkan obat-obatan)	1

**Keterangan:** (a) Pemeriksa menentukan setiap variabel (deskriptor) "ada" atau "tidak ada" pada pasien; (b) Skor total didapatkan dari penjumlahan hasil perkalian antara variabel dan skornya

**Lampiran 2. Penilaian aktivitas penyakit LES (MEX-SLEDAI)<sup>41</sup>**

Deskriptor	Definisi	Skor
Gangguan neurologi	<p><b>Psikosis.</b> Perubahan kemampuan melaksanakan aktivitas normal akibat gangguan persepsi terhadap realita yang berat. Termasuk: halusinasi, inkoheren, asosiasi longgar; miskin isi pikir, berfikir tidak logis, perilaku aneh/disorganisasi/katatonik. Eksklusi: uremia dan pemakaian obat.</p> <p><b>CVA (Cerebrovascular Accident).</b> Sindrom baru. Eksklusi: arteriosklerosis.</p> <p><b>Kejang.</b> Onset baru. Eksklusi metabolik, infeksi, atau pemakaian obat.</p> <p><b>Sindrom Otak Organik.</b> Perubahan fungsi mental dengan gangguan orientasi, memori, atau fungsi intelektual lain dengan onset cepat dan gambaran klinis fluktuatif. Misalnya: a) kesadaran berkabut dengan penurunan kapasitas berkonsentrasi dan ketidakmampuan mempertahankan atensi terhadap lingkungan. Disertai minimal 2 dari b) gangguan persepsi; bicara inkoheren; insomnia atau kantuk di siang hari; peningkatan atau penurunan aktivitas psikomotor.</p> <p>Eksklusi penyebab metabolik, infeksi, atau penggunaan obat.</p> <p><b>Mononeuritis.</b> Onset baru dari defisit sensorik atau motorik di satu atau beberapa saraf kranial atau perifer.</p> <p><b>Mielitis.</b> Onset baru dari paraplegia dan/atau gangguan kontrol BAK/BAB. Eksklusi penyebab lainnya</p>	8
Gangguan renal	<p><b>Silinder.</b> Heme granular atau eritosit.</p> <p><b>Hematuria.</b> &gt;5 eritrosit/LPB. Eksklusi penyebab lainnya (batu, infeksi).</p> <p><b>Proteinuria.</b> Onset baru, &gt;0,5 g/L pada spesimen acak. Peningkatan kreatinin (&gt;5 mg/dL).</p>	6
Vaskulitis	Ulserasi, gangren, nodul lunak pada jari, infark periungual, splinter hemoragik. Data vaskulitis dari biopsi atau angiogram.	4
Hemolisis	Hb<12,0 g/dL dan retikulosit terkoreksi >3%	3
Trombositopenia	Trombositopenia <100.000. Tidak disebabkan oleh obat.	
Miositis	Nyeri dan kelemahan otot proksimal, yang berhubungan dengan peningkatan <i>creatinine phosphokinase</i> (CPK)	3
Artritis	Nyeri sendi lebih dari 2 disertai pembengkakan atau efusi	2
Gangguan mukokutan	<p><b>Ruam malar.</b> Onset baru atau berulang dari eritema malar yang menonjol.</p> <p><b>Ulkus mukosa.</b> Onset baru atau berulang dari ulserasi oral atau nasofaring.</p> <p><b>Alopesia.</b> Bercak abnormal berupa kerontokan rambut secara difus atau rambut mudah tercabut.</p>	2

Penilaian aktivitas penyakit LES (MEX-SLEDAI) (lanjutan)<sup>41</sup>

Deskriptor	Definisi	Skor
Serositis	<b>Pleuritis.</b> Riwayat nyeri pleuritik atau <i>pleural rub</i> atau efusi pleura pada pemeriksaan fisik. <b>Perikarditis.</b> Riwayat nyeri perikardial atau terdengar <i>rub</i> . <b>Peritonitis.</b> Nyeri abdomen difus dengan nyeri lepas (eksklusi penyakit intraabdomen)	2
Demam	>38°C setelah mengeksklusi penyebab infeksi	1
Kelelahan	Kelelahan yang tidak dapat dijelaskan	1
Leukopenia	Leukosit <4.000/mm <sup>3</sup> , tidak disebabkan obat.	1
Limfopenia	Limfosit <1.200/mm <sup>3</sup> , tidak disebabkan obat.	1

### Lampiran 3. Protokol pemberian metilprednisolon *pulse*

#### A. Indikasi

1. Lupus neuropsikiatri berat (kejang, penurunan kesadaran, mielitis transversa, *cerebrovaskular accident*, psikosis, sindrom otak organik, mononeuritis multipleks)
2. Nefritis lupus WHO kelas III, IV, atau V dengan progresivitas aktivitas penyakit
3. Gangguan hematologik (trombositopenia refrakter berat dengan perdarahan, anemia hemolitik)
4. Hemoragik pulmonal yang berat
5. Vaskulitis generalisata

#### B. Kontraindikasi

1. Diketahui hipersensitivitas/alergi terhadap terapi *pulse*
2. Sedang mengalami infeksi akut (merupakan kontraindikasi relatif), jika sangat dibutuhkan, pemberian terapi *pulse* dilakukan segera setelah pemberian antibiotik
3. Hipertensi (jika tekanan darah sudah diturunkan dengan obat antihipertensi pemberian *pulse* dapat dilakukan)

#### C. Prosedur tindakan:

1. Periksa penderita dengan seksama, jika terdapat infeksi, pastikan antibiotik inisial telah diberikan.
2. Periksa tanda vital dan keadaan pasien sebelum pemberian terapi *pulse*.
3. Jelaskan kepada penderita tentang makna pemberian *pulse* metilprednisolon dan kemungkinan efek sampingnya, jika pasien/keluarga menyetujui mintalah tanda tangan pada surat persetujuan tindakan (*informed consent*).
4. Pasang infus pada penderita sesuai prosedur.
5. Masukkan metilprednisolon (500 atau 1000 mg) ke dalam NaCl 0,9% 100 ml dan diberikan dalam 1 jam.
6. Pantau tekanan darah dan tanda vital lain setiap 15 menit selama pemberian terapi *pulse*.
7. Jika didapatkan tekanan darah meningkat atau menurun drastis, pemberian dihentikan sementara, atasi tekanan darah. Jika tekanan darah telah teratasi pemberian dapat dilanjutkan dengan kecepatan yang lebih perlahan, dan tetap dipantau.
8. Bilas dengan NaCl 0,9% 10-20 ml setelah infus selesai.
9. Pemberian diulang pada hari berikutnya dengan cara dan dosis yang sama, total pemberian 3 hari berturut-turut.

## Lampiran 4. Protokol pemberian siklofosfamid<sup>99,100,173</sup>

### Kriteria Persiapan

1. Periksa pasien dengan seksama, tanda vital dan keadaan pasien secara keseluruhan, pastikan tidak ada infeksi pada saat pemberian siklofosfamid .
2. Periksa kembali hasil laboratorium pasien setiap kali akan memberikan terapi siklofosfamid
3. Siapkan alat dan obat sesuai dengan protokol yang digunakan

### Prosedur Tindakan

#### **A. Prosedur terapi sesuai protokol NIH**

1. Dosis awal siklofosfamid berdasarkan GFR/perhitungan klirens kreatinin:
  - a) Jika GFR >30 ml/menit dosis: 750 mg/m<sup>2</sup> luas permukaan tubuh dan jika GFR ≤30 ml/menit dosis: 500 mg/m<sup>2</sup> luas permukaan tubuh
  - b) Atau menggunakan dosis 500-1.000 mg/m<sup>2</sup> luas permukaan tubuh, dengan penyesuaian dosis sebagai berikut:
    - jika klirens kreatinin 25-50 ml/menit: dosis dikurangi 25%
    - jika klirens kreatinin <25-50 ml/menit: dosis dikurangi 30-50%
    - jika pasien dialisis, obat diberikan 8-12 jam sebelum hemodialisis
    - jika pasien berusia >65 tahun, dosis diberikan separuhnya
2. Pemberian siklofosfamid protokol NIH dapat dikombinasikan dengan *pulse* metilprednisolon 1.000 mg/m<sup>2</sup> yang diberikan setiap bulan, sekurang-kurangnya 12 bulan, sampai maksimal 36 bulan.
3. Berikan premedikasi:
  - a) Parasetamol 500 mg/tab 1 tablet
  - b) Deksametason 10 mg/IV
  - c) Ondansetron (8 mg/IV) atau metoklopramid 10 mg/IV
4. Rehidrasi pasien dengan Dextrose 5% atau NaCl 0,9% sebanyak 750 ml dalam 1-2 jam (250 ml/jam).
5. Berikan 2-mercaptoethane sulfonate Na (MESNA) dengan dosis 20% dosis siklofosfamid dalam NaCl 0,9% 50 ml drip IV selama 15 menit (opsional).
6. Berikan siklofosfamid dalam 250 ml NaCl 0,9% selama 1-2 jam.
7. Monitor tanda-tanda vital selama pemberian terapi.
8. Ulangi pemberian Mesna sebanyak 3 kali setiap 3 jam dengan dosis yang sama (opsional).



9. Jika pasien mempunyai masalah gagal jantung pertimbangkan pemberian furosemid 20-40mg/IV.
10. Anjurkan pasien untuk banyak minum (>2 liter) dalam 24 jam sesudah terapi.
11. Mintakan kepada pasien untuk periksa darah rutin (hemoglobin, leukosit, hitung jenis leukosit, trombosit) dan urine rutin dalam 10-14 hari setelah pemberian terapi siklofosfamid.
12. Ondansetron 8mg PO dapat diberikan 3x sehari selama 1-2 hari jika terdapat mual.
13. Dosis untuk terapi berikutnya ditentukan berdasarkan hasil laboratorium yang diperiksa 10-14 hari setelah pemberian siklofosfamid sebelumnya:
  - a) Jika jumlah leukosit nadir  $<1.500/mm^3$ : kurangi dosis sebesar 250 mg/m<sup>2</sup> luas permukaan tubuh dari dosis berikutnya
  - b) Jika jumlah leukosit 1.500-4.000/mm<sup>3</sup>: dosis dipertahankan sama dengan dosis sebelumnya
  - c) Jika jumlah leukosit  $>4.000/mm^3$ : dosis terapi berikutnya dinaikkan bertahap dari dosis sebelumnya, dosis maksimum 1.000 mg/m<sup>2</sup> luas permukaan tubuh
14. Pemberian siklofosfamid ini dilakukan setiap bulan sampai 6 kali (fase induksi) dilanjutkan dengan setiap 3 bulan sampai minimum 1 tahun setelah remisi tercapai (rata-rata 6-8 kali pemberian dosis tiap 3 bulan).
15. Prevensi untuk toksin gonad (opsional):
  - a) leuprolide 3,75 mg SC, 2 minggu sebelum tiap dosis (pada perempuan)
  - b) testosterone 100 mg IM setiap 2 minggu (pada laki-laki)

#### **B. Prosedur terapi sesuai protokol EUROLUPUS**

1. Berikan premedikasi:
  - a) Parasetamol 500 mg/tablet 1 tablet
  - b) Deksametason 10 mg/IV
  - c) Ondansetron (8 mg/IV) atau metoclopramide 10 mg/IV
2. Rehidrasi pasien dengan Dextrose 5% atau NaCl 0,9% sebanyak 500 ml dalam 1 jam.
3. Berikan MESNA dengan dosis 200 mg dalam NaCl 0,9% 50 ml drip IV selama 15 menit (opsional).
4. Berikan siklofosfamid 500 mg dalam 250 ml NaCl 0,9% selama 1-2 jam.
5. Monitor tanda-tanda vital selama pemberian terapi.
6. Ulangi pemberian MESNA dengan dosis dan cara yang sama setelah 3 jam dari dosis yang pertama (opsional).

7. Jika pasien mempunyai masalah gagal jantung pertimbangkan pemberian furosemide 20-40 mg IV
8. Anjurkan pasien untuk banyak minum (>2 liter) dalam 24 jam sesudah terapi.
9. Pemberian dosis siklofosamid dengan dosis yang sama (500 mg) dilakukan setiap 2 minggu selama 6 kali sebagai terapi induksi.
10. Terapi pemeliharaan dimulai dua minggu setelah terapi siklofosamid yang terakhir dengan: azatioprin 50-100 mg/hari atau mofetil mikofenolat (MMF) 1.000-3.000 mg/hari atau asam mikofenolat (MPA) dengan dosis setara.
11. Terapi dilanjutkan sampai 1 tahun setelah tercapai remisi.

## Daftar Pustaka

1. Pons-Estel GJ, Ugarte-Gil MF, Alarcón GS. Epidemiology of systemic lupus erythematosus. *Expert Rev Clin Immunol*. 2017;13(8):799–814.
2. Choi J, Kim ST, Craft J. The pathogenesis of SLE - an update. 2013;24(6):651–7.
3. Bertsias G, Cervera R, Boumpas DT. Systemic lupus erythematosus: pathogenesis and clinical features. In: Bijlsma JWJ, editor. *EULAR textbook on rheumatic diseases*. United Kingdom: BMJ; 2012. p. 476–505.
4. Liu C-C, Kao AH, Manzi S, Ahearn JM. Biomarkers in systemic lupus erythematosus: challenges and prospects for the future. *Ther Adv Musculoskelet Dis*. 2013;5(4):210–33.
5. Kuhn A, Bonsmann G, Anders H-J, Herzer P, Tenbrock K, Schneider M. The diagnosis and treatment of systemic lupus erythematosus. *Dtsch Aerzteblatt Online*. 2015;112:423–32.
6. Rees F, Doherty M, Grainge MJ, Lanyon P, Zhang W. The worldwide incidence and prevalence of systemic lupus erythematosus: a systematic review of epidemiological studies. *Rheumatology*. 2017;56(11):1945–61.
7. Data kunjungan pasien poliklinik reumatologi RSUPN Cipto Mangunkusumo Jakarta, 2015-2017.
8. Data pasien LES rawat jalan RSUP dr. Hasan Sadikin Bandung, 2008-2017.
9. Data pasien LES RSUD Dr. Saiful Anwar Malang, 2013- 2017.
10. Data pasien LES RSUD Dr. Soetomo Surabaya, 2015- 2017.
11. Setiabudiawan B, Ghrahani R. Indonesian epidemiologic data of paediatric systemic lupus erythematosus. *Lupus*. 2017;4(Suppl 1):A201.1-A201.
12. Somers E, Marder W, Cagnoli P, Lewis E, Deguire P, Gordon C, et al. Population-based incidence and prevalence of systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheumatol*. 2014;66(2):369–78.
13. Jakes RW, Bae S-C, Louthrenoo W, Mok C-C, Navarra S, Kwon N. Systematic review of the epidemiology of systemic lupus erythematosus in the Asia-Pacific region: Prevalence, incidence, clinical features, and mortality. *Arthritis Care Res (Hoboken)*. 2012;64(2):159–68.
14. Data pasien LES RSUP Dr. M. Djamil Padang, 2015-2017.
15. Mak A, Cheung MWL, Chiew HJ, Liu Y, Ho RC. Global trend of survival and damage of systemic lupus erythematosus: meta-analysis and meta-regression of observational studies from the 195s to 2000s. *Semin Arthritis Rheum*. 2012;41(6):830–9.

16. Yurkovich M, Vostretsova K, Chen W, Aviña-Zubieta JA. Overall and cause-specific mortality in patients with systemic lupus erythematosus: a meta-analysis of observational studies. *Arthritis Care Res (Hoboken)*. 2014;66(4):608–16.
17. Carter EE, Barr SG, Clarke AE. The global burden of SLE: prevalence, health disparities, and socioeconomic impact. *Nat Rev Rheumatol*. 2016;12(10):605–20.
18. Oglesby A, Korves C, Laliberté F, Dennis G, Rao S, Suthoff ED, et al. Impact of early versus late systemic lupus erythematosus diagnosis on clinical and economic outcomes. *Appl Health Econ Health Policy*. 2014;12(2):179–90.
19. American College of Rheumatology. Guidelines for referral and management of systemic lupus erythematosus in adults. American College of Rheumatology Ad Hoc Committee on Systemic Lupus Erythematosus Guidelines. *Arthritis Rheum*. 1999;42(9):1785–96.
20. Petri M, Orbai A-M, Alarcón GS, et al. Derivation and validation of the systemic lupus international collaborating clinics classification criteria for systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum*. 2012;64(8):2677–86.
21. Petri M, Goldman D, Magder LS. Validation of proposed EULAR/ACR SLE classification criteria versus SLICC SLE classification criteria. *Arthritis Rheumatol [Internet]*. 2018;70(suppl 10). Available from: <https://acrabstracts.org/abstract/validation-of-proposed-eular-acr-sle-classification-criteria-versus-slicc-sle-classification-criteria/>
22. Tan EM, Cohen AS, Fries JF, Masi AT, Mcshane DJ, Rothfield NF, et al. The 1982 revised criteria for the classification of systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum*. 1982;25(11):1271–7.
23. Tedeschi SK, Johnson SR, Boumpas DT, Daikh D, Dörner T, Diamond B, et al. Multicriteria decision analysis process to develop new classification criteria for systemic lupus erythematosus. *Ann Rheum Dis*. 2019;78(5):634–40.
24. Hinojosa-Azaola A, Sánchez-Guerrero J. Overview and clinical presentation. In: Wallace DJ, Hahn BH, editors. *Dubois' lupus erythematosus and related syndromes*. 8th ed. Philadelphia: Elsevier Saunders; 2013. p. 304–9.
25. Navarra SV, Torralba TP. The musculoskeletal system and bone metabolism. In: *Dubois' lupus erythematosus and related syndromes*. 8th ed. Philadelphia: Elsevier Saunders; 2012. p. 333–40.
26. Sutrisno RN, Rahmadi AR, Novita N, Hamijoyo L. Most frequent musculoskeletal manifestation of systemic lupus erythematosus patients in Dr . Hasan Sadikin General Hospital Bandung. *Indones J Rheumatol*. 2017;9(2):13–7.
27. Uva L, Miguel D, Pinheiro C, Freitas JP, Gomes MM, Filipe P. Cutaneous manifestations of systemic lupus erythematosus. *Autoimmune Dis*. 2012;2012:834291.

28. Feldman CH, Hiraki LT, Liu J, Fischer MA, Solomon DH, Alarcón GS, et al. Epidemiology and sociodemographics of systemic lupus erythematosus and lupus nephritis among US adults with Medicaid coverage, 2000-2004. *Arthritis Rheum.* 2013;65(3):753-63.
29. Putra SD, Ardisasmita MN, Hamijoyo L. Neuropsychiatric manifestation screening among systemic lupus erythematosus patients in Hasan Sadikin General Hospital Bandung. 2017;9(2):18-22.
30. Ruiz-Irastorza G, Khamashta M. Cardiopulmonary disease in SLE. In: Wallace DJ, Hahn BH, editors. *Dubois' lupus erythematosus and related syndromes.* 8th ed. Philadelphia: Elsevier Saunders; 2013. p. 352-62.
31. Manzi S. Cardiovascular disease in systemic lupus erythematosus. In: Tsokos GC, editor. *Systemic lupus erythematosus Basic, applied, and clinical aspects.* Oxford: Elsevier Inc.; 2016. p. 373-81.
32. Hallegua DS, Venuturupalli S. Gastrointestinal and hepatic manifestations. In: Wallace DJ, Hahn BH, editors. *Dubois' lupus erythematosus and related syndromes.* 8th ed. Philadelphia: Elsevier Saunders; 2013. p. 415-25.
33. Tian X-P, Zhang X. Gastrointestinal involvement in systemic lupus erythematosus: insight into pathogenesis, diagnosis and treatment. *World J Gastroenterol.* 2010;16(24):2971-7.
34. Rosenbaum JT, Trune DR, Barkhuizen A, Lim L. Ocular, aural, and oral manifestations. In: Wallace DJ, Hahn BH, editors. *Dubois' lupus erythematosus and related syndromes.* 8th ed. Philadelphia: Elsevier Saunders; 2013. p. 393-400.
35. Clowse MEB. Pregnancy in women with SLE. In: Wallace DJ, Hahn BH, editors. *Dubois' lupus erythematosus and related syndromes.* 8th ed. Philadelphia: Elsevier Saunders; 2013. p. 455-63.
36. Glezer A, Paraiba DB, de Carvalho JF. The prolactin role in systemic lupus erythematosus: where we are. *Rev Bras Reumatol.* 2009;49(2):153-63.
37. Karpouzias GA. Hematologic and lymphoid abnormalities in SLE. In: Wallace DJ, Hahn BH, editors. *Dubois' lupus erythematosus and related syndromes.* 8th ed. Philadelphia: Elsevier Saunders; 2013. p. 426-37.
38. Griffiths B, Mosca M, Gordon C. Assessment of patients with systemic lupus erythematosus and the use of lupus disease activity indices. *Best Pract Res Clin Rheumatol.* 2005;19(5 SPEC. ISS.):685-708.
39. Cook RJ, Gladman DD, Pericak D, Urowitz MB. Prediction of short term mortality in systemic lupus erythematosus with time dependent measures of disease activity. *J Rheumatol.* 2000;27(8):1892-5.
40. Gladman DD, Urowitz MB, Kagal A, Hallett D. Accurately describing changes in disease activity in systemic lupus erythematosus. *J Rheumatol.* 2000;27(2):377-9.

41. Guzmán J, Cardiel MH, Arce-Salinas A, Sánchez-Guerrero J, Alarcón-Segovia D. Measurement of disease activity in systemic lupus erythematosus. *J Rheumatol*. 1992;19:1551-8.
42. Galarza-Maldonado C, Kourilovitch MR, Molineros JE, Cardiel MH, Zurita L, Soroka NF, et al. The administration of low doses of rituximab followed by hydroxychloroquine, prednisone and low doses of mycophenolate mofetil is an effective therapy in Latin American patients with active systemic lupus erythematosus. *Autoimmun Rev*. 2010;10(2):108-11.
43. Mosca M, Tani C, Aringer M, Bombardieri S, Boumpas D, Brey R, et al. EULAR recommendations for monitoring patients with systemic lupus erythematosus in clinical practice and in observational studies. *Ann Rheum Dis*. 2010;69(7):1269-74.
44. Lam GKW, Petri M. Assessment of systemic lupus erythematosus. *Clin Exp Rheumatol*. 2005;23(5 Suppl 39):S120-32.
45. Bertsias GK, Tektonidou M, Amoura Z, Aringer M, Bajema I, Berden JHM, et al. Joint European League Against Rheumatism and European Renal Association-European Dialysis and Transplant Association (EULAR/ERA-EDTA) recommendations for the management of adult and paediatric lupus nephritis. *Ann Rheum Dis*. 2012;71(11):1771-82.
46. Kavanaugh A, Tomar R, Reveille J, Solomon DH, Homburger HA. Guidelines for clinical use of the antinuclear antibody test and test for specific antibodies to nuclear antigens. *Arch Pathol Lab Med*. 2000;124(1):71-81.
47. Agmon-Levin N, Damoiseaux J, Kallenberg C, Sack U, Witte T, Herold M, et al. International recommendations for the assessment of autoantibodies to cellular antigens referred to as anti-nuclear antibodies. *Ann Rheum Dis*. 2014;73(1):17-23.
48. Wichainun R. Sensitivity and specificity of ANA and anti-dsDNA in the diagnosis of systemic lupus erythematosus: A comparison using control sera obtained from healthy individuals and patients with multiple medical problems. *Asian Pacific J Allergy Immunol [Internet]*. 2013;31(4):292-8. Available from: <http://apjai.digitaljournals.org/index.php/apjai/article/view/1305>
49. Sridaran S, Ansari MQ. Sensitivity and specificity of the anti-nuclear antibody (ANA) indirect immunofluorescent assay (IIFA) at varying titers for diagnosing LES: an evidence based approach for assessing the utility of ANA tests in the clinical setting. *Austin J Path Lab Med*. 2015;2(1):1014.
50. Abeles AM, Abeles M. The clinical utility of a positive antinuclear antibody test result. *Am J Med*. 2013;126(4):342-8.

51. Leuchten N, Hoyer A, Brinks R, Schoels M, Schneider M, Smolen J, et al. Performance of anti-nuclear antibodies for classifying systemic lupus erythematosus: a systematic literature review and meta-regression of diagnostic data. [Accepted article]. *Arthritis Care Res (Hoboken)*. 2017;1-44.
52. Kavanaugh AF, Solomon DH. Guidelines for immunologic laboratory testing in the rheumatic diseases: anti-DNA antibody tests. *Arthritis Rheum*. 2002;47(5):546-55.
53. Cozzani E, Drosera M, Gasparini G, Parodi A. Serology of lupus erythematosus: correlation between immunopathological features and clinical aspects. *Autoimmune Dis*. 2014;2014:321359.
54. Quismorio FP, Torralba KD. Clinical application of serologic test, serum protein abnormalities, and other clinical laboratory test in SLE. In: Wallace DJ, Hahn BH, editors. *Dubois' lupus erythematosus and related syndromes*. 8th ed. Philadelphia: Elsevier Saunders; 2013. p. 526-40.
55. Arroyo-Ávila M, Santiago-Casas Y, McGwin JG, Cantor RS, Petri M, Ramsey-Goldman R, et al. Clinical associations of anti-smith antibodies in PROFILE: a multi-ethnic lupus cohort. *Clin Rheumatol*. 2015;34(7):1217-23.
56. Benito-Garcia E, Schur PH, Lahita R, Kavanaugh AF, Solomon DH, Reveille JD, et al. Guidelines for immunologic laboratory testing in the rheumatic diseases: anti-Sm and anti-RNP antibody tests. *Arthritis Rheum*. 2004;51(6):1030-44.
57. Wei P, Li C, Qiang L, He J, Li Z, Hua H. Role of salivary anti-SSA/B antibodies for diagnosing primary Sjögren's syndrome. *Med Oral Patol Oral Cir Bucal*. 2015;20(2):e156-60.
58. Sánchez-Guerrero J, Lew RA, Fossel AH, Schur PH. Utility of anti-Sm, anti-RNP, anti-Ro/SS-A, and anti-La/SS-B (extractable nuclear antigens) detected by enzyme-linked immunosorbent assay for the diagnosis of systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum*. 1996;39(6):1055-61.
59. Rao L, Liu G, Li C, Li Y, Wang Z, Zhou Z, et al. Specificity of anti-SSB as a diagnostic marker for the classification of systemic lupus erythematosus. *Exp Ther Med*. 2013;5(6):1710-4.
60. Ünü O, Zully S, Erkan D. The clinical significance of antiphospholipid antibodies in systemic lupus erythematosus. *Eur J Rheumatol*. 2016;3(2):75-84.
61. Gordon C, Amissah-Arthur M-B, Gayed M, Brown S, Bruce IN, D'Cruz D, et al. The British Society for Rheumatology guideline for the management of systemic lupus erythematosus in adults. *Rheumatology*. 2018;57:1-45.
62. Li H, Lin S, Yang S, Chen L, Zheng X. Diagnostic value of serum complement C3 and C4 levels in Chinese patients with systemic lupus erythematosus. *Clin Rheumatol*. 2015;34(3):471-7.

63. Bourré-Tessier J, Urowitz MB, Clarke AE, Bernatsky S, Krantz MJ, Huynh T, et al. Electrocardiographic findings in systemic lupus erythematosus: data from an international inception cohort. *Arthritis Care Res (Hoboken)*. 2015;67(1):128–35.
64. Ishimori M, Weisman MH, Setoodeh K, Wallace DJ. Principles of therapy, local measures, and nonsteroidal medications. In: Wallace DJ, Hahn BH, editors. *Dubois' lupus erythematosus and related syndromes*. 8th ed. Philadelphia: Elsevier Saunders; 2013. p. 582–90.
65. Fanouriakis A, Kostopoulou M, Alunno A, Aringer M, Bajema I, Boletis JN, et al. 2019 update of the EULAR recommendations for the management of systemic lupus erythematosus. *Ann Rheum Dis*. 2019;0:1–10.
66. Wu ML, Yu KH, Tsai JC. The effectiveness of exercise in adults with systemic lupus erythematosus: a systematic review and meta-analysis to guide evidence-based practice. *Worldviews Evidence-Based Nurs*. 2017;14(4):306–15.
67. Klack K, Bonfa E, Borba Neto EF. Diet and nutritional aspects in systemic lupus erythematosus. *Rev Bras Reumatol*. 2012;52(3):395–408.
68. Aparicio-Soto M, Sánchez-Hidalgo M, Alarcón-de-la-Lastra C. An update on diet and nutritional factors in systemic lupus erythematosus management. *Nutr Res Rev*. 2017;30(1):118–37.
69. Knight CL, Nelson-Piercy C. Management of systemic lupus erythematosus during pregnancy: challenges and solutions. *Open Access Rheumatol*. 2017;9:37–53.
70. Yamamoto Y, Aoki S. Systemic lupus erythematosus: strategies to improve pregnancy outcomes. *Int J Womens Health*. 2016;8:265–72.
71. Andreoli L, Bertias GK, Agmon-Levin N, Brown S, Cervera R, Costedoat-Chalumeau N, et al. EULAR recommendations for women's health and the management of family planning, assisted reproduction, pregnancy and menopause in patients with systemic lupus erythematosus and/or antiphospholipid syndrome. *Ann Rheum Dis*. 2017;76(3):476–85.
72. BAPPENAS. Evaluasi pelayanan keluarga berencana bagi masyarakat miskin (keluarga prasejahtera/KPS dan keluarga sejahtera-I/KS-I). Jakarta; 2010.
73. Montes RA, Mocarzel LO, Lanzieri PG, Lopes LM, Carvalho A, Almeida JR. Smoking and its association with morbidity in systemic lupus erythematosus evaluated by the Systemic Lupus International Collaborating Clinics/American College of Rheumatology Damage Index. *Arthritis Rheumatol*. 2016;68(2):441–8.
74. Amisshah Arthur MB, Gordon C. Contemporary treatment of systemic lupus erythematosus: an update for clinicians. *Ther Adv Chronic Dis*. 2010;1(4):163–75.
75. Chang AY, Werth VP. Treatment of cutaneous lupus. *Curr Rheumatol Rep*. 2011;13(4):300–7.



76. Aviña-Zubeita JA, Esdaile JM. Antimalarial medications. In: Wallace DJ, Hahn BH, editors. *Dubois' lupus erythematosus and related syndromes*. 8th ed. Philadelphia: Elsevier Saunders; 2013. p. 601–8.
77. Sciencedirect. Mycophenolate mofetil [Internet]. [cited 2018 May 1]. Available from: <https://www.sciencedirect.com/topics/medicine-and-dentistry/mycophenolate-mofetil>
78. Schmajuk G, Yazdany J. Drug monitoring in systemic lupus erythematosus: a systematic review. *Semin Arthritis Rheum*. 2011;40(6):559–75.
79. Mosca M, Shoenfeld Y, Bombardieri S. Systemic lupus erythematosus: treatment. In: Bijlsma JWJ, editor. *EULAR compendium on rheumatic disease. Italy: BMJ*; 2009. p. 269–79.
80. Marmor MF, Kellner U, Lai TYY, Melles RB, Mieler WF, Lum F. Recommendations on screening for chloroquine and hydroxychloroquine retinopathy (2016 revision). *Ophthalmology*. 2016;123(6):1386–94.
81. Frangou EA, Bertias G, Boumpas DT. Cytotoxic-immunosuppressive drug treatment. In: Tsokos GC, editor. *Systemic lupus erythematosus: basic, applied and clinical aspects*. Oxford: Elsevier; 2016. p. 533–41.
82. Mok CC. Therapeutic monitoring of the immuno-modulating drugs in systemic lupus erythematosus. *Expert Rev Clin Immunol*. 2017;13(1):35–41.
83. Griffiths B, Emery P. The treatment of lupus with cyclosporin A. *Lupus*. 2001;10(3):165–70.
84. Houssiau FA. Cyclophosphamide in lupus nephritis. *Lupus*. 2005;14:53–8.
85. Mok CC. Current role of rituximab in systemic lupus erythematosus. *Int J Rheum Dis*. 2015;18(2):154–63.
86. Gunnarsson I, Sundelin B, Jónsdóttir T, Jacobson SH, Henriksson EW, Van Vollenhoven RF. Histopathologic and clinical outcome of rituximab treatment in patients with cyclophosphamide-resistant proliferative lupus nephritis. *Arthritis Rheum*. 2007;56(4):1263–72.
87. Hui Yuen JS, Li XQ, Askanase AD. Belimumab in systemic lupus erythematosus: a perspective review. *Ther Adv Musculoskelet Dis*. 2015;7(4):115–21.
88. Heyneman CA, Gudger CA, Beckwith J V. Intravenous immune globulin for inducing remissions in systemic lupus erythematosus. [Abstract]. *Ann Pharmacother*. 1997;31(2):242–4.
89. Sawah S Al, Zhang X, Zhu B, Magder LS, Foster SA, Iikuni N, et al. Effect of corticosteroid use by dose on the risk of developing organ damage over time in systemic lupus erythematosus-the Hopkins Lupus Cohort. *Lupus Sci Med*. 2015;2(1):e000066.

90. Touma Z, Urowitz MB. Systemic Glucocorticoids. In: Tsokos GC, editor. *Systemic Lupus Erythematosus Basic, Applied, and Clinical Aspects*. Oxford: Elsevier; 2016. p. 521–31.
91. Kirou KA, Boumpas DT. Systemic glucocorticoid therapy. In: Wallace DJ, Hahn BH, editors. *Dubois' lupus erythematosus and related syndromes*. 8th ed. Philadelphia: Elsevier Saunders; 2013. p. 591–600.
92. Østensen M, Villiger PM. Nonsteroidal anti-inflammatory drugs in systemic lupus erythematosus. *Lupus*. 2000;9:566–73.
93. Horizon AA, Wallace DJ. Risk:benefit ratio of nonsteroidal anti-inflammatory drugs in systemic lupus erythematosus. *Expert Opin Drug Saf*. 2004;3(4):273–8.
94. Lander SA, Wallace DJ, Weisman MH. Celecoxib for systemic lupus erythematosus: case series and literature review of the use of NSAIDs in SLE. *Lupus*. 2002;11:340–7.
95. Ruiz-Irastorza G, Ramos-Casals M, Brito-Zeron P, Khamashta MA. Clinical efficacy and side effects of antimalarials in systemic lupus erythematosus: A systematic review. *Ann Rheum Dis*. 2010;69(1):20–8.
96. Melles RB, Marmor MF. The risk of toxic retinopathy in patients on long-term hydroxychloroquine therapy. *JAMA Ophthalmol*. 2014;132(12):1453–60.
97. Paz V. Value of antimalarial drugs in the treatment of lupus. In: Tsokos GC, editor. *Systemic Lupus Erythematosus Basic, Applied, and Clinical Aspects*. Oxford: Elsevier; 2016. p. 515–20.
98. McCune WJ, Gonzales-Rivera T. Immunosuppressive drug therapy. In: Wallace DJ, Hahn BH, editors. *Dubois' lupus erythematosus and related syndromes*. 8th ed. Philadelphia: Elsevier Saunders; 2013. p. 609–25.
99. Boumpas DT, Austin HA, Vaughan EM, Al E. Severe lupus nephritis: controlled trial of pulse methylprednisolone versus two different regimens of pulse cyclophosphamide. *Lancet*. 1992;340:741–5.
100. Illei GG, Iii HAA, Crane M, Collins L, Gourley MF, Yarboro CH. Combination therapy with pulse cyclophosphamide plus pulse methylprednisolone improves long-term renal outcome without adding toxicity in patients with lupus nephritis. *Ann Intern Med*. 2001;135(4):248–57.
101. Kyttaris VC. New treatments for systemic lupus erythematosus. In: Tsokos GC, editor. *Systemic Lupus Erythematosus Basic, Applied, and Clinical Aspects*. Oxford: Elsevier; 2016. p. 551–7.
102. Kimura D, Shah S, Briceno-Medina M, Sathanandam S, Haberman B, Zhang J, et al. Management of massive diffuse alveolar hemorrhage in a child with systemic lupus erythematosus. *J Intensive Care*. 2015;3:10.

103. Soyuȯz A, Karadağ Ö, Karaağaç T, Kiliç L, Bilgen Ş, Özcebe OI. Therapeutic plasma exchange for refractory SLE: a comparison of outcomes between different sub-phenotypes. *Eur J Rheumatol*. 2018;5:32-6.
104. Franklyn K, Lau CS, Navarra S V, Louthrenoo W, Lateef A, Hamijoyo L, et al. Definition and initial validation of a Lupus Low Disease Activity State (LLDAS). *Ann Rheum Dis*. 2015;0:1-7.
105. Kandane-Rathnayake R, Golder V, Louthrenoo W, Luo SF, Jan Wu YJ, Li Z, et al. Development of the Asia Pacific Lupus Collaboration cohort. *Int J Rheum Dis*. 2018;00:1-9.
106. Rein AJT, Mevorach D, Perles Z, Gavri S, Nadjari M. Early diagnosis and treatment of atrioventricular block in the fetus exposed to maternal anti-SSA/Ro-SSB/La antibodies. A prospective, observational, fetal kinetocardiogram-based study. *Circulation*. 2009;199:1867-72.
107. Ciardulli A, D'Antonio F, Magro-Malosso ER, Manzoli L, Saccone G, Berghella V. Maternal steroid therapy for fetuses with second degree immune-mediated congenital atrioventricular block: a systematic review and meta-analysis. *Acta Obs Gynecol Scand*. 2018;97:787-94.
108. Lateef A, Petri M. Managing lupus patients during pregnancy. *Best Pr Res Clin Rheumatol*. 2013;27(3):1-20.
109. Sammaritano LR. Management of systemic lupus erythematosus during pregnancy. *Annu Rev Med*. 2017;68(1):271-85.
110. Skorpen CG, Hoeltzenbein M, Tincani A, Fischer-betz R, Elefant E, Chambers C, et al. The EULAR points to consider for use of antirheumatic drugs before pregnancy , and during pregnancy and lactation. *Ann Rheum Dis*. 2016;75(5):795-810.
111. Stanhope TJ, White WM, Moder KG, Smyth A, Garovic VD. Obstetric nephrology: lupus and lupus nephritis in pregnancy. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2012;7(12):2089-99.
112. Perkumpulan Obstetri dan Ginekologi Indonesia (POGI). Panduan pengelolaan persalinan preterm nasional. Krisnadi SR, Pramartirta AY, Siddiq A, Sitanggang E, editors. *Jakarta: POGI*; 2011.
113. Committee on Obstetric Practice; Society for Maternal-Fetal Medicine. Low-dose aspirin use during pregnancy. *Obstet Gynecol*. 2018;132(1):e44-52.
114. Franco A, Iuamoto L, Pereira R. Perioperative management of drugs commonly used in patients with rheumatic diseases: a review. *Clinics*. 2017;72(6):386-90.
115. Goodman SM, Springer B, Guyatt G, Abdel MP, Dasa V, George M, et al. 2017 American College of Rheumatology/American Association of Hip and Knee Surgeons Guideline for the perioperative management of antirheumatic medication in patients with rheumatic diseases undergoing elective total hip or total knee arthroplasty. *Arthritis Care Res*. 2017;69(8):1111-24.

116. Liu MM, Reidy AB, Saatee S, C CD. Perioperative steroid management. Approaches based on current evidence. *Anesthesiology*. 2017;127(1):166–72.
117. Gibson N, Ferguson JW. Steroid cover for dental patients on long-term steroid medication: proposed clinical guidelines based upon a critical review of the literature. *Br Dent J*. 2004;197(11):681–5.
118. Crowe SR, Merrill JT, Vista ES, Dedeké AB, Thompson DM, Stewart S, et al. Influenza vaccination responses in human systemic lupus erythematosus: impact of clinical and demographic features. *Arthritis Rheum*. 2011;63(8):2396–406.
119. Murdaca G, Orsi A, Spanò F, Faccio V, Puppo F, Durando P, et al. Vaccine-preventable infections in systemic lupus erythematosus. *Hum Vaccines Immunother*. 2016;12(3):632–43.
120. Liao Z, Tang H, Xu X, Liang Y, Xiong Y, Ni J. Immunogenicity and safety of influenza vaccination in systemic lupus erythematosus patients compared with healthy controls: a meta-analysis. *PLoS One*. 2016;11(2):1–13.
121. Chang CC, Chang YS, Chen WS, Chen YH, Chen JH. Effects of annual influenza vaccination on morbidity and mortality in patients with systemic lupus erythematosus: a nationwide cohort study. *Sci Rep*. 2016;6:37817.
122. Pugès M, Biscay P, Barnette T, Truchetet M élise, Richez C, Seneschal J, et al. Immunogenicity and impact on disease activity of influenza and pneumococcal vaccines in systemic lupus erythematosus: A systematic literature review and meta-analysis. *Rheumatol (United Kingdom)*. 2016;55(9):1664–72.
123. Schioppo T, Ingegnoli F. Current perspective on rituximab in rheumatic diseases. *Drug Des Devel Ther*. 2017;11:2891–904.
124. Van Assen S, Agmon-Levin N, Elkayam O, Cervera R, Doran MF, Dougados M, et al. EULAR recommendations for vaccination in adult patients with autoimmune inflammatory rheumatic diseases. *Ann Rheum Dis*. 2011;70(3):414–22.
125. Jadwal imunisasi dewasa rekomendasi SATGAS Imunisasi Dewasa PAPDI Tahun 2017 [Internet]. [cited 2019 May 17]. Available from: <http://forlabinfeksi.or.id/wp-content/uploads/2018/01/jadwal-imunisasi-dewasa-2017.pdf>
126. Singh JA, Saag KG, Bridges SL, Akl EA, Bannuru RR, Sullivan MC, et al. 2015 American College of Rheumatology guideline for the treatment of rheumatoid arthritis. *Arthritis Care Res (Hoboken)*. 2016;68(1):1–26.
127. Cervera R. Antiphospholipid syndrome. *Thromb Res*. 2017;151(Suppl 1):S43–7.
128. Garcia D, Erkan D. Diagnosis and management of the antiphospholipid syndrome. *N Engl J Med*. 2018;378(21):2010–21.
129. Pons-Estel GJ, Andreoli L, Scanzi F, Cervera R, Tincani A. The antiphospholipid syndrome in patients with systemic lupus erythematosus. *J Autoimmun*. 2017;76:10–20.

130. Tektonidou MG, Laskari K, Panagiotakos DB, Moutsopoulos HM. Risk factors for thrombosis and primary thrombosis prevention in patients with systemic lupus erythematosus with or without antiphospholipid antibodies. *Arthritis Care Res.* 2009;61(1):29–36.
131. Ruiz-Irastorza G, Cuadrado MJ, Ruiz-Arruza I, Brey R, Crowther M, Derksen R, et al. Evidence-based recommendations for the prevention and long-term management of thrombosis in antiphospholipid antibody-positive patients: report of a task force at the 13th International Congress on Antiphospholipid Antibodies. *Lupus.* 2011;20(2):206–18.
132. Schulman S, Svenungsson E, Granqvist S. Anticardiolipin antibodies predict early recurrence of thromboembolism and death among patients with venous thromboembolism following anticoagulant therapy. *Am J Med.* 1998;104(4):332–8.
133. Cervera R, Khamashta MA, Shoenfeld Y, Camps MT, Jacobsen S, Kiss E, et al. Morbidity and mortality in the antiphospholipid syndrome during a 5-year period: a multicentre prospective study of 1000 patients. *Ann Rheum Dis.* 2009;68(9):1428–32.
134. Danowski A, Rego J, Kakehasi AM, Funke A, Carvalho JF de, Lima IVS, et al. Guidelines for the treatment of antiphospholipid syndrome. *Rev Bras Reumatol.* 2013;53(2):184–92.
135. Keeling D, Mackie I, Moore GW, Greer IA, Greaves M. Guidelines on the investigation and management of antiphospholipid syndrome. *Br J Haematol.* 2012;157(1):47–58.
136. Sciascia S, Khamashta M. Treatment of antiphospholipid syndrome. In: Tsokos GC, editor. *Systemic lupus erythematosus: basic, applied and clinical aspects.* Oxford: Elsevier; 2016. p. 543–9.
137. Carmi O, Berla M, Shoenfeld Y, Levy Y. Diagnosis and management of catastrophic antiphospholipid syndrome. *Expert Rev Hematol.* 2017;10(4):365–74.
138. Hahn BH, McMahon MA, Wilkinson A, Wallace WD, Daikh DI, Fitzgerald JD, et al. American College of Rheumatology guidelines for screening, treatment, and management of lupus nephritis. *Arthritis Care Res.* 2012;64(6):797–808.
139. Birmingham DJ, Rovin BH, Shidham G, Bissell M, Nagaraja HN, Hebert LA. Relationship between albuminuria and total proteinuria in systemic lupus erythematosus nephritis: Diagnostic and therapeutic implications. *Clin J Am Soc Nephrol.* 2008;3(4):1028–33.
140. Wilhelmus S, Bajema IM, Bertias GK, Boumpas DT, Gordon C, Lightstone L, et al. Lupus nephritis management guidelines compared. *Nephrol Dial Transplant.* 2016;31(6):904–13.

141. Stillman IE. The pathology of lupus nephritis. In: Tsokos GC, editor. *Systemic lupus erythematosus: basic, applied and clinical aspects*. Oxford: Elsevier; 2016. p. 351–71.
142. Appel GB, Silva FG, Pirani CL. Renal involvement in systemic lupus erythematosus (SLE): a study of 56 patients emphasizing histologic classification. *Medicine (Baltimore)*. 1978;57(5):371–340.
143. Bajema IM, Wilhelmus S, Alpers CE, Bruijn JA, Colvin RB, Cook HT, et al. Revision of the International Society of Nephrology/Renal Pathology Society classification for lupus nephritis: clarification of definitions, and modified National Institutes of Health activity and chronicity indices. *Kidney Int*. 2018;93(4):789–96.
144. Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) Glomerulonephritis Work Group. KDIGO clinical practice guideline for glomerulonephritis. *Kidney Int Suppl*. 2012;2:139–274.
145. Mok CC, Birmingham DJ, Ho LY, Hebert LA, Song H, Rovin BH. Vitamin D deficiency as marker for disease activity and damage in systemic lupus erythematosus: a comparison with anti-dsDNA and anti-C1q. *Lupus*. 2012;21(1):36–42.
146. Sousa JR, Rosa ÉPC, Nunes IF de OC, Carvalho CMRG de. Effect of vitamin D supplementation on patients with systemic lupus erythematosus: a systematic review. *Rev Bras Reumatol (English Ed)*. 2017;57(5):466–71.
147. Mok CC, Yap DYH, Navarra S V, Liu ZH, Zhao MH, Lu L, et al. Overview of lupus nephritis management guidelines and perspective from Asia. *Int J Rheum Dis*. 2013;16(6):625–36.
148. Tumlin JA. Lupus nephritis. *Bull NYU Hosp Jt Dis*. 2008;66(3):188–94.
149. Dall’Era M, Wofsy D. Clinical features of systemic lupus erythematosus. In: Firestein GS, Budd RC, Gabriel SE, McInnes IB, O’dell JR, editors. *Kelley and Firestein’s textbook of rheumatology*. 10th ed. Philadelphia: Elsevier; 2017. p. 1345–68.
150. ACR Ad Hoc Committee on Neuropsychiatric Lupus Nomenclature. The American College of Rheumatology nomenclature and case definitions for neuropsychiatric lupus syndromes. *Arthritis Rheum*. 1999;42(4):599–608.
151. Aranow C, Diamond B, Mackay M. Pathogenesis of the nervous system. In: Wallace DJ, Hahn BH, editors. *Dubois’ lupus erythematosus and related syndromes*. 8th ed. Philadelphia: Elsevier Saunders; 2013. p. 363–7.
152. Bertsias GK, Ioannidis JPA, Aringer M, Bollen E, Bombardieri S, Bruce IN, et al. EULAR recommendations for the management of systemic lupus erythematosus with neuropsychiatric manifestations: report of a task force of the EULAR standing committee for clinical affairs. *Ann Rheum Dis*. 2010;69(12):2074–82.

153. Magro-Checa C, Zirkzee EJ, Huizinga TW, Steup-Beekman GM. Management of neuropsychiatric systemic lupus erythematosus: current approaches and future perspectives. *Drugs*. 2016;76(4):459–83.
154. Peterson PL, Axford JS, Isenberg D. Imaging in CNS lupus. *Best Pract Res Clin Rheumatol*. 2005;19(5):727–39.
155. Velo-García A, Castro SG, Isenberg DA. The diagnosis and management of the haematologic manifestations of lupus. *J Autoimmun*. 2016;74:139–60.
156. Aleem A, Al Arfaj AS, Khalil N, Alarfaj H. Haematological abnormalities in systemic lupus erythematosus. *Acta Reumatol Port*. 2014;39(3):236–41.
157. Sufian ABMA, Kashem MA, Biswas S. Pattern of hematological manifestations in patients with systemic lupus erythematosus attending in a tertiary care hospital. *J Med*. 2017;18(2):86–91.
158. Basha F. Hematological disorders in patients with systemic lupus erythematosus. *Open Rheumatol J*. 2013;7(1):87–95.
159. Fayyaz A, Igoe A, Kurien BT, Danda D, James JA, Stafford HA, et al. Haematological manifestations of lupus. *Lupus Sci Med*. 2015;2:1–18.
160. Pons-Estel BA, Bonfa E, Soriano ER, Cardiel MH, Izcovich A, Popoff F, et al. First Latin American clinical practice guidelines for the treatment of systemic lupus erythematosus: Latin American Group for the Study of Lupus (GLADEL, Grupo Latino Americano de Estudio del Lupus)-Pan-American League of Associations of Rheumatology (PAN). *Ann Rheum Dis*. 2018;77(11):1549–57.
161. Arbach O, Funck R, Seibt F, Salama A. Erythropoietin may improve anemia in patients with autoimmune hemolytic anemia associated with reticulocytopenia. *Transfus Med Hemotherapy*. 2012;39(3):221–3.
162. Provan D, Stasi R, Newland AC, Blanchette VS, Bolton-Maggs P, Bussel JB, et al. International consensus report on the investigation and management of primary immune thrombocytopenia. *Blood*. 2010;115(2):168–86.
163. British Society for Haematology. Guidelines for the investigation and management of idiopathic thrombocytopenic purpura in adults, children and in pregnancy. *Br J Haematol*. 2003;120:574–96.
164. Tunnicliffe DJ, Singh-Grewal D, Kim S, Craig JC, Tong A. Diagnosis, monitoring, and treatment of systemic lupus erythematosus: a systemic review of clinical practice guidelines. *Arthritis Care Res*. 2015;67(10):1440–52.
165. Fernando MMA, Isenberg DA. How to monitor SLE in routine clinical practice. *Ann Rheum Dis*. 2005;64(4):524–7.
166. Mosca M, Bombardieri S. Assessing remission in systemic lupus erythematosus. *Clin Exp Rheumatol*. 2006;24(Suppl. 43):S100–4.

167. Mikdashi J, Nived O. Measuring disease activity in adults with systemic lupus erythematosus: the challenges of administrative burden and responsiveness to patient concerns in clinical research. *Arthritis Res Ther.* 2015;17:183.
168. Yee CS, Farewell VT, Isenberg DA, Griffiths B, Teh LS, Bruce IN, et al. The use of systemic lupus erythematosus disease activity index-2000 to define active disease and minimal clinically meaningful change based on data from a large cohort of systemic lupus erythematosus patients. *Rheumatology.* 2011;50(5):982-8.
169. Lee YH, Choi SJ, Ji JD, Song GG. Overall and cause-specific mortality in systemic lupus erythematosus : an updated meta-analysis. *Lupus.* 2016;25(7):727-34.
170. Wang Z, Li M, Wang Y, Xu D, Wang Q, Zhang S, et al. Long-term mortality and morbidity of patients with systemic lupus erythematosus : a single-center cohort study in China. *Lupus.* 2018;27(5):864-9.
171. Morand EF, Mosca M. Treat to target , remission and low disease activity in SLE. *Best Pract Res Clin Rheumatol.* 2017;31(3):342-50.
172. Lam N-C V, Ghetu M V, Bieniek ML. Systemic lupus erythematosus: primary care approach to diagnosis and management. *Am Fam Physician [Internet].* 2016;94(4):284-94. Available from: <http://www.embase.com/search/results?subaction=viewrecord&from=export&id=L611739833>
173. Houssiau FA, Vasconcelos C, D'Cruz D, Sebastiani GD, De Ramon Garrido E, Danieli MG, et al. Immunosuppressive therapy in lupus nephritis: the Euro-Lupus Nephritis Trial, a randomized trial of low-dose versus high-dose intravenous cyclophosphamide. *Arthritis Rheum.* 2002;46(8):2121-31.



